

**BEDEUTUNG DER EPISODISCHEN LH-SEKRETION
UND DES LH-RH-STIMULATIONSTESTS
FÜR DIE BEURTEILUNG PRIMÄRER UND
SEKUNDÄRER GONADENSTÖRUNGEN**

Wolfgang Kullak

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER II. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
(DIREKTOR: PROFESSOR DR. EBERHARD B U C H B O R N)

BEDEUTUNG DER EPISODISCHEN LH-SEKRETION UND DES
LH-RH-STIMULATIONSTESTS FÜR DIE BEURTEILUNG
PRIMÄRER UND SEKUNDÄRER GONADENSTÖRUNGEN

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE IN DER GESAMTEN MEDIZIN
AN DER LUDWIG MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN

vorgelegt von
WOLFGANG KULLAK
aus Berlin
1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Klaus von Werder

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Eberhard Buchborn

Dekan: Prof. Dr. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 12.10.1976



Meinem verehrten Chef, Herrn Professor Dr. E. Buchborn, sei besonders gedankt. Dem Leiter der Klinischen Chemie, Herrn Professor Dr. P.C. Scriba, danke ich für den regen Anteil an meiner Arbeit. Herzlicher Dank gebührt Herrn PD Dr. A. Souvatzoglou, der mir beim experimentellen Teil der Arbeit wichtige Anregungen gab. Besonders danke ich Herrn PD Dr. K. von Werder, der mir bei der Vollen-
dung der Arbeit mit seinen kritischen Bemerkungen und Überlegungen zur Seite stand. Den Mitarbeitern im Labor, Frl. Henderkott, Frl. Ermler und Frl. Glöckner danke ich für die hervorragende technische Betreuung.

Inhaltsverzeichnis

A. EINLEITUNG

1. <u>Luteinisierungshormon (LH)</u>	1
2. <u>Episodische LH-Sekretion</u>	1
2.1. Gesunde Männer und Frauen	1
2.2. Hypothalamisch und hypophysär Kranke	2
2.3. Störungen der Gonadenfunktion	2
3. <u>Luteinisierungshormon-Releasing-Hormon (LH-RH)</u>	3
3.1. LH-Stimulation bei gesunden Männern und Frauen	3
3.2. LH-Stimulation bei hypothalamisch und hypophysär Kranken	3
3.3. LH-Stimulation bei Störungen der Gonadenfunktion	4

B. METHODIK

1. <u>Prinzip des Radioimmunoassay</u>	5
2. <u>Methodik der endokrinologischen Funktionsdiagnostik</u>	6
2.1. Untersuchung der episodischen LH-Sekretion	6
2.2. Stimulation der LH-Sekretion mit LH-RH	7
3. <u>Weitere Laboruntersuchungen</u>	7
4. <u>Auswahl der Patienten</u>	8
4.1. Episodische LH-Sekretion bei Gesunden und Kranken	8
4.2. LH-Stimulation bei Gesunden und Kranken	8

C. ERGEBNISSE

1. <u>Episodische LH-Sekretion bei Gesunden</u>	10
1.1. Eugonadale Männer	10
1.2. Eugonadale Frauen	12
1.3. Frauen in der Postmenopause	12
1.4. Episodische LH-Sekretion unter Ovulationshemmern	15
1.5. Präpubertäre Knaben und Mädchen	15
2. <u>Episodische LH-Sekretion bei endokrinologischen Erkrankungen</u>	16
2.1. Hypothalamisch-hypophysäre Erkrankungen	16

2.1.1.	Pubertas praecox vera	16
2.1.2.	Pubertas praecox vera nach Behandlung mit Cyproteron-Acetat	18
2.1.3.	Pubertas tarda	18
2.1.4.	Hypophysentumoren vor Operation	18
2.1.5.	Hypophysentumoren nach Operation	19
2.1.6.	Zentraler Diabetes insipidus	23
2.1.7.	Sheehan-Syndrom	23
2.2.	Störungen der Gonadenfunktion	24
3.	<u>LH-Stimulation mit LH-RH bei Gesunden</u>	25
3.1.	Eugonadale Männer	25
3.1.1.	Einzelstimulationstests mit 25 µg LH-RH	25
3.1.2.	Doppelstimulationstests mit 25 µg LH-RH	27
3.1.3.	Stimulationstest mit 100 µg LH-RH	27
3.1.4.	Stimulationstest mit 100 µg LH-RH (Depot- präparat)	28
3.2.	Eugonadale Frauen	28
3.3.	Frauen in der Postmenopause	30
3.4.	Knaben in der Pubertät	30
4.	<u>LH-Stimulation mit LH-RH bei endokrinologischen Erkrankungen</u>	32
4.1.	Hypothalamisch-hypophysäre Erkrankungen	32
4.1.1.	Hypophysentumoren vor Operation	32
4.1.2.	Hypophysentumoren nach Operation	35
4.1.3.	Hypophysäre Defekte	38
4.1.4.	Supraselläre Prozesse	39
4.1.5.	Kallman-Syndrom	40
4.1.6.	Patienten vor, bzw. mit Eintritt der Pubertät	41
4.2.	Störungen der Gonadenfunktion	42
4.2.1.	Klinefelter-Syndrom	42
4.2.2.	Sonstige Störungen der Spermio-genese	44

D. DISKUSSION

1.	<u>Episodische LH-Sekretion bei Gesunden</u>	46
1.1.	Gesunde Männer und Frauen	46
1.2.	Frauen in der Postmenopause	47
1.3.	Kinder vor der Pubertät	48

2. <u>Episodische LH-Sekretion bei endokrinologischen Erkrankungen</u>	49
2.1. Hypothalamisch-hypophysäre Erkrankungen	49
2.1.1. Pubertas praecox vera vor und nach Behandlung	49
2.1.2. Pubertas tarda	50
2.1.3. Hypophysentumoren vor und nach Operation	51
2.1.4. Zentraler Diabetes insipidus	52
2.1.5. Sheehan-Syndrom	53
2.2. Störungen der Gonadenfunktion: Klinefelter-Syndrom und sonstige Störungen der Spermiogenese	53
3. <u>LH-RH-stimulierte LH-Sekretion bei Gesunden</u>	55
3.1. Gesunde Männer und Frauen	55
3.2. Frauen in der Postmenopause	59
3.3. Knaben in der Pubertät	59
4. <u>LH-RH-stimulierte LH-Sekretion bei endokrinologischen Erkrankungen</u>	60
4.1. Hypothalamisch-hypophysäre Erkrankungen	60
4.1.1. Hypophysentumoren vor und nach Operation	60
4.1.2. Hypophysäre Defekte	63
4.1.3. Supraselläre Prozesse	65
4.1.4. Kallman-Syndrom	67
4.1.5. Patienten vor, bzw. mit Eintritt der Pubertät	68
4.2. Störungen der Gonadenfunktion: Klinefelter-Syndrom und sonstige Störungen der Spermiogenese	69
E. ZUSAMMENFASSUNG	72
LITERATURVERZEICHNIS	75

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
hGH	humanes Wachstumshormon
HVL	Hypophysenvorderlappen
IHT	Insulin-Hypoglykämie-Test
LH	Luteinisierungshormon
LH-RH	Luteinisierungshormon-Releasing hormone
NNR	Nebennierenrinde
RIA	Radioimmunoassay
2nd IRP-HMG	2. Internationale Referenzpräparation- Humanes Menopausenuriningonadotropin
TRH	Thyreotropes-Hormon-Releasing-Hormone
TSH	Thyreotropes Hormon

A. EINLEITUNG

1. Das Luteinisierungshormon (LH)

Das Luteinisierungshormon oder LH gehört neben FSH, TSH und ACTH zu den glandotropen Hormonen des Hypophysenvorderlappens. Es stimuliert die Testosteronproduktion in den Leydig'schen Zwischenzellen des Mannes, daher auch der alte Name ICSH (interstitial cell stimulating hormone) und regt die Biosynthese von Progesteron im Corpus luteum der Frau an. Daneben ist es zusammen mit dem FSH an der Auslösung der Ovulation beteiligt.

In früheren Jahren war eine LH-Bestimmung nur durch biologische und immunochemische Messung der Gonadotropinausscheidung im Urin möglich (28). So konnte z.B. bei Hypophysektomierten die prae- und postoperativ gemessene Gonadotropinausscheidung als Kontrolle für die Radikalität der Hypophysektomie herangezogen werden.

Durch die Entwicklung eines Radioimmunoassays wurde eine direkte Bestimmung des LH im Serum möglich. Mit dieser Methode kann man genauer als mit der Messung der Gonadotropinausscheidung im Urin, die tatsächliche LH-Sekretion der Hypophyse bestimmen und ihre Größe bei Gesunden und verschiedenen endokrinologischen Erkrankungen erforschen.

2. Episodische LH-Sekretion

2.1. Gesunde Männer und Frauen

Nankin und Troen (33) fanden erstmals bei der Untersuchung der LH-Sekretion über zwölf Stunden spontane Änderungen

der LH-Serum-Spiegel. Es soll in der vorliegenden Arbeit das Ausmaß dieser LH-Sekretions-Änderungen bei Gesunden jeden Alters untersucht werden und die episodische LH-Sekretion als Voraussetzung für die Integrität der Hypophysen-Gonaden-Achse dargestellt werden.

2.2. Hypothalamisch und hypophysär Kranke

In früheren Jahren galt der sekundäre Hypogonadismus als Frühsymptom bei raumfordernden Prozessen im Bereich der Sella und des Hypothalamus (50). Die Messung der Gonadotropinausscheidung im Urin brachte zwar genauere Hinweise über das Ausmaß der hypothalamischen, bzw. hypophysären Erkrankung, die Bestimmung der LH-Serumspiegel aber erlaubt erst die eindeutige Beurteilung des Zustandes der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse. Es soll deshalb untersucht werden, inwieweit dieses System bei hypothalamischen, bzw. hypophysären Erkrankungen in Mitleidenschaft gezogen wird. Dies geschieht durch Erfassung der episodischen LH-Sekretion über mehrere Stunden, wobei Vergleiche zu Gesunden gezogen werden.

2.3. Störungen der Gonadenfunktion

Da die Gonaden Wirkungsort des LH sind, besteht die Möglichkeit, daß Störungen der Gonadenfunktion die LH-Sekretion beeinflussen. Es wird an Hand von Patienten mit Störungen der Spermatogenese und Patienten mit Klinefelter-Syndrom, also Patienten ohne, bzw. mit Schädigung des Leydig'schen Zwischenzellapparates, das Ausmaß der Beeinflussung der episodischen LH-Sekretion untersucht. Insbesondere soll dargestellt werden, inwieweit die LH-Sekretion eine Beurteilung der Schädigung der Leydig'schen Zwischenzellen erlaubt.

3. Luteinisierungs-Hormon-Releasing-Hormon (LH-RH)

Schon lange stand es außer Zweifel, daß auch beim Menschen im Hypothalamus Substanzen produziert werden, die die Hormonfreisetzung in der Adenohypophyse regulieren. Diese Substanzen sind niedermolekulare Peptide. Der Arbeitsgruppe um Schally (48) gelang die Isolierung, die Strukturaufklärung und die Synthese eines Dekapeptids mit dem Molekulargewicht von 1181, das die Sekretion von LH und FSH stimuliert. Es hat die Formel: Pyro-Glu-His-TRP-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂. Die Bereitstellung von synthetischem LH-RH ermöglichte also die kurzfristige Stimulation der LH-Sekretion der Hypophyse. Damit sollte die hypophysäre "LH-Reserve" besser beurteilt werden können.

3.1. LH-Stimulation bei gesunden Männern und Frauen

In der vorliegenden Arbeit soll die Stimulierbarkeit der hypophysären LH-Sekretion bei gesunden Männern und Frauen jeden Alters untersucht werden. Dabei sollen die Kriterien für eine normal stimulierbare LH-Sekretion erarbeitet werden, damit pathologische LH-RH-Tests abgegrenzt werden können. Außerdem soll der Einfluß von verschiedenen großen LH-RH-Dosen auf die Höhe des LH-Anstiegs überprüft werden. Ziel der Untersuchungen soll es sein, einen LH-RH-Kurztest zu erarbeiten, der die Beurteilung der LH-Basalspiegel und der maximalen Stimulierbarkeit der LH-Sekretion erlaubt.

3.2. LH-Stimulation bei hypothalamisch und hypophysär Kranken

Raumfordernde Prozesse im Bereich der Sella turcica und des Hypothalamus führen häufig zur Kompression und damit zur Schädigung der Adenohypophyse. Ausdruck dieser

Schädigung kann ein verminderter LH-Anstieg nach Stimulation mit LH-RH sein. Es soll deshalb die LH-Reserve der Hypophyse bei raumfordernden Prozessen im Bereich der Sella und des Hypothalamus untersucht werden. Ebenso soll mit Hilfe des LH-RH-Tests der Operationserfolg beurteilt, bzw. eine Aussage darüber getroffen werden können, ob durch Dekompression der Hypophyse die luteotropen Zellen ihre Arbeit wiederaufgenommen haben.

Hormonelle Defekte des Hypothalamus bzw. der Hypophyse, die mit einem Hypogonadismus vergesellschaftet sind, können mit Hilfe des LH-RH-Tests entdeckt und lokalisiert werden. In der vorliegenden Arbeit soll das Ausmaß dieser hormonellen Defekte untersucht und als Ursache eines Hypogonadismus verifiziert werden.

3.3. LH-Stimulation bei Störungen der Gonadenfunktion

Da die Adenohypophyse durch Sekretion von LH und FSH Testosteronsekretion und Spermiogenese in den Testes stimuliert, ist der Ausschluß einer zentralen Ursache von Fertilitätsstörungen von großer Bedeutung. Es soll deshalb untersucht werden, ob eine verminderte hypophysäre "LH-Reserve" Ursache von Störungen der Spermiogenese bei normaler Libido und Potenz sein kann, bzw. ob das Klinefelter-Syndrom mit einem LH-Defekt der Hypophyse verbunden ist.

B. METHODIK

1. Prinzip des Radioimmunoassay

Serum-LH-Konzentrationen bewegen sich im ng/ml-Bereich, sind einer spezifischen chemischen Bestimmung also nicht zugänglich. Qualitative Nachweismethoden, die in der serologischen Diagnostik üblich sind, können ebenfalls nicht verwendet werden, da sie keine quantitative Aussage machen. Deshalb ist der Radioimmunoassay mit seiner hohen Empfindlichkeit die genaueste Methode zur quantitativen LH-Bestimmung in biologischen Flüssigkeiten.

Das Prinzip des Radioimmunoassay (RIA) beruht auf der dem Massenwirkungsgesetz unterliegenden Konkurrenz eines radioaktiv markierten Antigens (Tracer) und des nicht markierten Antigens um die Bindungsstellen eines spezifischen Antikörpers. Dabei reagieren markiertes und nicht markiertes Antigen nicht völlig gleich. Bei konstanter Antikörper- und Tracerkonzentration nimmt die gebundene Tracermenge bei steigender, nicht markierter Antigenkonzentration ab, da das nicht markierte Antigen mit dem Tracer um eine definierte Zahl von Bindungsstellen konkurriert. Durch den Einsatz bekannter Antigenmengen läßt sich so eine Standardkurve erstellen. Eine Voraussetzung dazu ist die Trennung des gebundenen (B) vom freien (F) Antigen. Die zu diesem Zweck entwickelten Methoden lassen sich in drei Gruppen unterteilen, wobei die Trennung einmal auf der verschiedenen Mobilität von B und F (z.B. Chromatoelektrophorese), auf Adsorption von F (z.B. Dextran-Kohle) oder auf einer selektiven Präzipitation des Antigen-Antikörper-Komplexes (z.B. Doppelantikörpermethode) beruht.

Die Standardkurve kann linear, semilogarithmisch oder in logit-log-Form dargestellt werden, wobei für die beiden

letzteren Verfahren eine EDV-Auswertung möglich ist. Eine genaue Beschreibung des LH-RIA findet sich bei Souvatzoglou (51).

Es ist nicht möglich, die Serum-LH-Konzentration in absoluten Gewichtseinheiten anzugeben, da bis jetzt kein chemisch reines LH zur Verfügung steht. Die gemessenen LH-Konzentrationen beziehen sich auf die im Test verwendete Vergleichssubstanz, den Standard. Die gefundenen Werte sind in ng/ml der als Standard und zur Markierung verwendeten humanen hypophysären LH-Präparation angegeben. Ein ng dieser Substanz entspricht im RIA 5,925 mIE des 2nd IRP-HMG-Standards (51).

2. Methodik der endokrinologischen Funktionsdiagnostik

2.1. Untersuchung der episodischen LH-Sekretion

Die Untersuchung der episodischen LH-Sekretion wurde immer zur gleichen Tageszeit durchgeführt, um eine eventuelle circadiane Rhythmik der LH-Sekretion auszuschalten. Zu diesem Zweck wurde den Patienten, die unter Grundumsatzbedingungen standen, von 9 bis 13 Uhr aus einer in einer Vorderarmvene liegenden Kanüle zu den Zeiten 0', 10', 20', 30', 40', 60', 75', 90', 105', 120', 135', 150', 165', 180', 195', 210', 225' und 240' Blut entnommen. Die Kanüle wurde mit physiologischer Kochsalzlösung offengehalten, wobei nicht mehr als 300 ml infundiert wurden.

Periodische Veränderungen der LH-Sekretion bei Männern, wie sie bei Frauen in der Zyklusmitte auftreten, konnten durch Langzeituntersuchungen ausgeschlossen werden (39). Ebenso hatte sich gezeigt, daß Bettruhe, normale Aktivität, Strß oder anstrengende körperliche Arbeit die LH-Spiegel nicht beeinflussen (36, 46).

2.2. Stimulation der LH-Sekretion mit LH-RH

Auch hier wurden die Tests jeweils zur gleichen Tageszeit von 9 bis 12 Uhr durchgeführt. Unter Grundumsatzbedingungen wurde den Patienten zur Zeit -15', 0', 10', 20', 30', 40', 60', 90', 120', 150' und 180' Blut entnommen. Zum Zeitpunkt 0' wurde das synthetische LH-RH-Präparat schnell i.v. injiziert. Nach tierexperimentellen Untersuchungen von Arimura (2) hat sich dies als stärkerer Stimulationsreiz gegenüber einer langsamen LH-RH-Infusion erwiesen.

3. Weitere Laboruntersuchungen

Zur weiteren endokrinologischen Funktionsdiagnostik wurden bei zahlreichen Patienten folgende Untersuchungen durchgeführt:

Zur Schilddrüsendiagnostik wurde das PBI (plasma bound iodine), sowie der T_3 -in-vitro-Test bestimmt. Außerdem wurde das TSH vor und nach Stimulation mit TRH gemessen.

Zur Feststellung einer eventuellen NNR-Insuffizienz wurde ein ACTH-Test durchgeführt, bei dem vor und nach Stimulation mit ACTH das Cortisol gemessen wird.

Zur Überprüfung der Streßfähigkeit und der hypophysären hGH-Stimulierbarkeit bei Patienten mit hypothalamisch-hypophysären Erkrankungen wurde der Insulin-Hypoglykämie-Test durchgeführt. Dabei erfolgt auf den Hypoglykämie-Reiz hin bei Gesunden ein Anstieg des hGH und des Cortisols.

Sämtliche Untersuchungen und Bestimmungen sind an der II. Medizinischen Klinik durchgeführt worden.

4. Auswahl der Patienten

4.1. Episodische LH-Sekretion bei Gesunden und Kranken

Die Patienten entstammen sämtlich dem Krankengut unserer Klinik. Die episodische LH-Sekretion wurde untersucht bei:

- 12 eugonadalen Männern, 23 - 58 Jahre
- 3 Frauen mit normalem Zyklus, 19 - 45 Jahre
- 3 Frauen in der Postmenopause, 56 - 64 Jahre
- 1 Frau unter Einnahme von Ovulationshemmern, 46 Jahre
- 4 gesunden Kindern vor der Pubertät, 6 - 12 Jahre
- 4 Kindern mit Pubertas praecox, 8 - 12 Jahre
- 2 Kindern mit Pubertas praecox nach Behandlung mit Cyproteron-Acetat, 4 und 6 Jahre
- 1 Patient mit Pubertas tarda, 20 Jahre
- 3 Patienten mit Hypophysentumoren vor Operation, 26 - 37 Jahre
- 9 Patienten mit Hypophysentumoren nach Operation, 25 - 58 Jahre
- 1 Patientin mit zentralem Diabetes insipidus, 47 Jahre
- 1 Patientin mit Sheehan-Syndrom, 40 Jahre
- 1 Patient mit Klinefelter-Syndrom, 24 Jahre
- 1 Patient mit Störung der Spermiogenese, 49 Jahre.

4.2. LH-Stimulation bei Gesunden und Kranken

Die mit LH-RH stimulierte LH-Sekretion wurde untersucht bei:

- 18 eugonadalen Männern, 18 - 41 Jahre
- 6 Frauen mit normalem Zyklus, 20 - 47 Jahre
- 2 Frauen in der Postmenopause, jeweils 60 Jahre
- 2 Knaben in der Pubertät, 13 und 14 Jahre
- 12 Patienten mit Hypophysentumoren vor Operation, 16 - 68 Jahre
- 27 Patienten mit Hypophysentumoren nach Operation, 19 - 65 Jahre

- 5 Patienten mit hypophysären Defekten, 16 - 40 Jahre
- 9 Patienten mit suprasellären Prozessen, 12 - 62 Jahre
- 2 Patienten mit Kallman-Syndrom, 20 und 24 Jahre
- 6 Patienten vor Eintritt der Pubertät, 15 - 20 Jahre
- 5 Patienten mit Klinefelter-Syndrom, 19 - 26 Jahre
- 14 Patienten mit sonstigen Störungen der Spermiogenese,
19 - 51 Jahre.

C. ERGEBNISSE

1. Episodische LH-Sekretion bei Gesunden

Nach den Befunden von Nankin und Troen (33) über eine sich dauernd sprunghaft ändernde LH-Sekretion der Hypophyse läßt eine einmalige LH-Bestimmung im Serum eines Patienten keinen Schluß über die Integrität der Hypophysen-Gonaden-Achse zu. Trotzdem sind solche Einzelbestimmungen zur Aufstellung eines Normalbereiches sinnvoll, da in der Summe der Bestimmungen die sprunghafte Änderung der LH-Serum-Konzentrationen in den Normalbereich eingeht. Souvatzoglou (51) fand bei eugonadalen Männern ($N = 39$) LH-Spiegel von $4,09 \pm 1,26$ ng/ml ($\bar{x} \pm s$), bei eugonadalen Frauen ($N = 12$) $4,5 \pm 1,65$ ng/ml und bei Frauen in der Postmenopause ($N = 9$) $16,84 \pm 7,03$ ng/ml. Diese Werte korrelieren gut mit den Befunden anderer Untersucher (36, 39). Der $\bar{x} \pm 2s$ -Bereich umfaßt 95,54 % aller zu erwartenden Werte, so daß wir diesen Bereich als Normalbereich ansehen können. Alle außerhalb dieses Bereiches liegenden Werte gelten als erniedrigt, bzw. erhöht.

1.1. Eugonadale Männer

Zur Untersuchung der episodischen LH-Sekretion kontrollierten wir die LH-Serum-Konzentrationen im Verlauf von vier Stunden. Wir konnten bei zwölf Probanden, 23 - 58 Jahre, eine diskontinuierliche LH-Sekretion nachweisen, wobei nur zwei Probanden keinen LH-Anstieg zeigten.

Die LH-Anstiege sind als eine Serie von mindestens zwei Werten definiert, die aufeinander folgend in einem höheren Wert gipfeln, um in der Folgezeit kontinuierlich abzufallen. Sie erfolgen fast schlagartig innerhalb

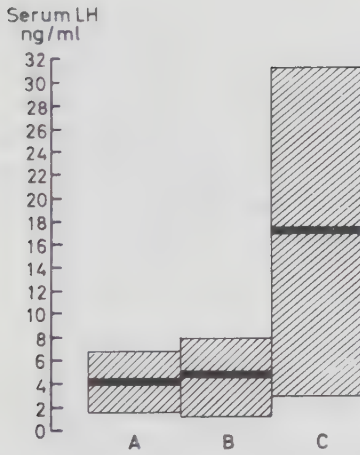


Abb.1: Serum-LH-Normalbereiche ($\bar{x} \pm 2s$)

A Eugonadales Männer (N=39, 19-62 J)

B Eugonadales Frauen (N=12, 21-46 J)

C Frauen in der Postmenopause (N=9, 45-68 J)

weniger Minuten. Bei unseren Probanden traten sie in unterschiedlicher Anzahl auf. Die zeitlichen Abstände zwischen den einzelnen LH-Sekretionsspitzen lagen zwischen 60' und mehr als vier Stunden, da wir bei zwei Probanden (Nr. 3, 12 in Tabelle I) nur die abfallenden Schenkel der LH-Anstiege sahen. Die LH-Sekretionsspitzen betrugen zwischen 149 und 286 % des niedrigsten gemessenen LH-Spiegels, die absoluten Differenzen zwischen 1,2 und 6,4 ng/ml. Zur Beurteilung der einzelnen LH-Sekretionsspitzen, unabhängig von der Basis, auf der sie stattfinden, wurde die Varianz s^2 , das Quadrat der Standardabweichung vom Mittelwert jedes einzelnen Probanden berechnet. Sie betrug im Mittel $0,4390 \pm 0,4172$, wobei die hohe Standardabweichung durch den extremen LH-Anstieg des Probanden Nr.1 bedingt ist.

1.2. Eugonadale Frauen

Bei zwei von drei Frauen mit normalem Zyklus, 19 - 45 Jahre, fand sich das Bild der episodischen LH-Sekretion mit normalen LH-Werten, wobei die LH-Anstiege noch frequenter waren als bei den männlichen Probanden. Bei der Probanden Nr.13 war nur der abfallende Schenkel des LH-Anstiegs zu registrieren. Die Sekretionsspitzen betrugen bis zu 184 % des niedrigsten Wertes, absolut bis zu 3,85 ng/ml. Die Varianzen s^2 korrelierten mit den bei Männern gefundenen Werten und lagen im Mittel bei $0,4683 \pm 0,3674$.

1.3. Frauen in der Postmenopause

Die prozentualen LH-Anstiege lagen bei drei Probandinnen, 56 - 64 Jahre, bedingt durch die naturgemäß erhöhten LH-Serum-Konzentrationen, deutlich niedriger als bei eugonadalen Frauen und betrugen bis zu 123 %, absolut bis zu 2,25 ng/ml. Die Frequenz war demgegenüber nicht

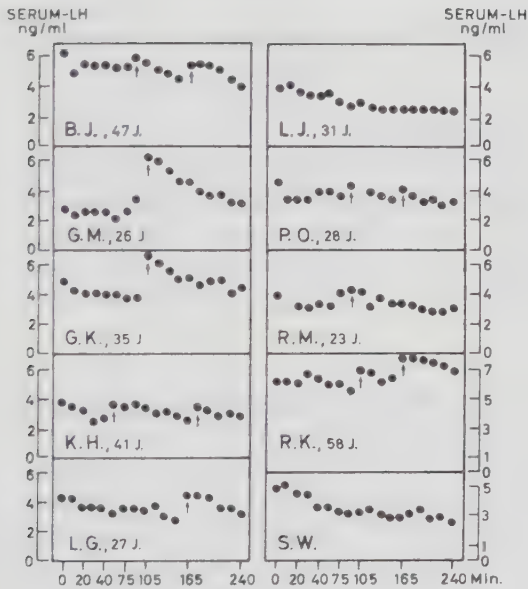


Abb.2: Episodische LH-Sekretion: Eugonadale Männer

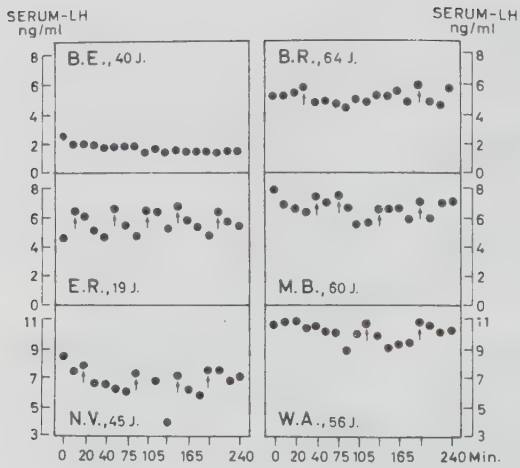


Abb.3: Episodische LH-Sekretion:

Eugonadale Frauen - Frauen in der Postmenopause

verändert. Da die Varianz s^2 die absolute Höhe der LH-Spiegel nicht berücksichtigt, fanden sich mit $0,3108 \pm 0,0748$ normale Werte, die denen eugonadaler Männer und Frauen vergleichbar sind.

1.4. Episodische LH-Sekretion unter Ovulationshemmern

Bei der Patientin Nr.19, 46 Jahre, die seit Jahren regelmäßig Ovulationshemmer einnahm (0,5 mg Norgestrel + 0,05 mg Äthinylöstradiol), ergaben sich im Mittel subnormale LH-Serum-Konzentrationen. LH-Anstiege waren nicht zu verzeichnen, der höchste LH-Wert betrug 120 % des niedrigsten. Dementsprechend war auch die Varianz s^2 mit 0,0030 deutlich erniedrigt und auf dem 1 %-Niveau gegenüber den Varianzen eugonadaler Frauen signifikant unterschieden.

1.5. Präpubertäre Knaben und Mädchen

Die LH-Serum-Konzentrationen bei vier Knaben und Mädchen vor der Pubertät, 6 - 12 Jahre, lagen mit Mittelwerten zwischen 1,0291 und 1,3684 ng/ml deutlich unter den Normalbereichen eugonadaler Männer und Frauen. Im Verlauf der LH-Sekretion fanden sich keine LH-Anstiege, die denen Erwachsener vergleichbar waren. Die absoluten LH-Differenzen betrugen nur bis zu 0,52 ng/ml, die prozentualen LH-Differenzen aber bis zu 151 %, bedingt durch die geringe Höhe der LH-Spiegel. Die Varianzen waren dementsprechend mit $0,0161 \pm 0,0061$ gegenüber denen gesunder Männer und Frauen auf dem 0,1 %-Niveau signifikant erniedrigt.

TABELLE I: Episodische LH-Sekretion bei Gesunden

Patient	Serum-LH ng/ml										
	0'	10'	20'	30'	40'	60'	75'	90'	105'	120'	
1. Eugoandale Männer											
1) K.O. 37 J	5,9	5,6	-	6,8	5,9	9,0	11,0 240%	9,6	8,3	7,4	
2) B.J. 47 J	6,3 155%	4,9	5,7	5,45	5,5	5,35	5,4	6,0	5,75	5,1	
3) E. 24 J	2,52 191%	2,22	2,22	2,11	1,84	1,73	1,67	1,78	1,73	1,62	
4) G.M. 26 J	2,85	2,4	2,7	2,6	2,65	2,2 100%	2,65	3,55 286%	6,3	6,0	
5) G.K. 35 J	4,95	4,3	4,15	4,15	4,1	4,0	3,7 100%	3,8	6,7 181%	6,1	
6) K.H. 41 J	3,75 150%	3,5	3,2	2,5 100%	2,7	3,7	3,55	3,65	3,4	3,0	
7) I.G. 27 J	4,21	4,1	3,69	3,45	3,58	3,08	3,68	3,6	3,45	3,95	
8) I.J. 31 J	3,69	3,79 160%	3,53	3,3	3,3	3,45	2,98	2,77	2,98	2,71	
9) P.O. 28 J	4,65 155%	3,4	3,4	3,55	4,0	4,05	3,75	4,45	-	3,9	
10) R.M. 23 J	3,95	-	3,3	3,15	3,45	3,3	4,15	4,45 153%	4,35	3,2	
11) R.K. 58 J	6,2	6,2	6,0	6,6	6,4	6,0	6,0	5,5 100%	6,9	6,8	
12) S.W.	4,95	5,1 210%	4,5	4,35	3,45	3,45	3,1	3,0	3,1	3,3	

135'	150'	165'	180'	195'	210'	225'	240'	$\bar{x}$	s^2
6,8	6,2	6,5	5,2	5,2	5,2	4,95	4,6 100%	6,7441	3,1862
4,95	4,55	5,5	5,55	5,4	5,15	4,55	4,05 100%	5,2861	0,2981
1,54	1,59	1,47	1,54	1,32 100%	1,6	1,36	1,59	1,7472	0,1043
5,4	4,6	4,6	4,05	3,65	3,7	3,25	3,1	3,6805	1,5495
5,6	5,1	5,25	4,7	4,9	5,0	4,05	4,5	4,725	0,6645
3,15	2,85	2,65	3,4	3,15	2,85	2,9	2,85	3,1527	0,1503
3,0	2,81 100%	4,4 157%	4,25	4,12	2,68	2,68	3,26	3,6661	0,2023
2,51	2,49	2,45	2,44	2,51	2,49	2,4	2,32 100%	2,895	0,2435
3,75	3,4	4,15	3,7	3,25	3,4	3,0	3,3 100%	3,7117	0,1975
3,85	3,5	3,45	3,3	3,1	2,9	2,9 100%	3,1	3,4941	0,2343
6,2	6,3	5,6	8,2 149%	7,8	7,6	7,3	6,95	6,5805	0,5722
3,0	2,75	2,75	3,0	3,25	2,8	2,85	2,5 100%	5,4	0,6127

Fortsetzung TABELLE I

		2. Exponierte Frauen									
13)	B.E. 40 J	2,63 181%	2,0	2,0	2,03	1,83	1,85	1,95	1,9	1,55	1,73
14)	E.E. 19 J	4,7 100%	6,5	6,25	5,25	4,25	6,6	5,5	5,0	6,5	6,4
15)	N.V. 45 J	8,6 181%	7,6	8,0	6,75	6,75	6,3	6,35	7,4	-	6,9
3. Frauen in der Postmenopause											
16)	B.R. 64 J	8,2	8,2	8,4	8,8	7,8	7,8	7,6	7,3 100%	8,05	7,7
17)	M.B. 60 J	14,0 119%	13,0	12,75	12,5	13,5	13,0	13,5	12,75	11,75	11,75 100%
18)	W.A. 56 J	11,75	12,0	12,0 121%	11,5	11,75	11,25	11,25	9,9 100%	11,1	11,8
4. Patientin unter Ovulationshemmern											
19)	M.K. 46 J	1,32	1,25	1,22	1,15	1,17	1,12	1,2	1,17	1,2	1,1
5. Praepubertäre Knaben und Mädchen											
20)	G.E. 12 J	1,25 151%	1,21	-	0,94	1,07	1,17	1,1	0,98	0,98	0,83 100%
21)	J.T. 6 J	1,37 151%	1,24	1,22	1,15	1,29	1,02	1,0	0,9	1,03	0,88 100%
22)	R.L. 9 J	1,7 144%	1,45	-	1,45	1,43	1,25	1,3	1,38	1,33	1,42
23)	R.P. 8 J	1,5 126%	1,45	1,3	1,33	1,4	1,25	1,23	1,19 100%	1,25	1,28

1,58	1,65	1,43 100%	1,53	1,5	1,43 100%	1,58	1,55	1,7622	0,0892
5,35	6,9 147%	5,95	5,5	4,75	6,4	5,8	5,5	5,7611	0,4926
4,75 100%	7,3	6,3	5,85	7,7	7,7	6,9	7,0	6,9441	0,8231
8,2	8,2	8,65	7,8	9,0 123%	7,8	7,6	8,8	8,1055	0,2288
12,75	12,75	12,75	12,0	13,25	12,0	13,0	13,0	12,7777	0,3751
11,0	10,25	11,5	11,5	12,0	11,8	11,25	11,25	11,3808	0,3287
1,15	1,15	1,2	1,1	1,12	1,17	1,15	1,15	1,18	0,0030
0,94	0,9	0,98	-	-	-	-	-	1,0291	0,0170
0,9	1,0	1,08	0,96	0,97	1,08	0,92	1,05	1,0589	0,0203
1,38	1,27	1,25	1,18 100%	-	-	-	-	1,3684	0,0174
1,32	1,33	1,28	1,35	1,25	1,35	1,25	1,35	1,3144	0,0062

2. Episodische LH-Sekretion bei endokrinologischen Erkrankungen

2.1. Hypothalamisch-hypophysäre Erkrankungen

Die hormonelle Integrität des Regelkreises Hypothalamus-Hypophyse-Gonaden ist nur dann gegeben, wenn sämtliche Bereiche auf die hormonellen Stimuli des vorgeschalteten Teils adäquat reagieren und die entsprechende Information in Form von Sekretionssteigerung, bzw. -hemmung des Gonadotropin-Releasing-Hormones, der Gonadotropine und des Testosterons, bzw. des Östrogens weiterleiten. Bei Störungen in einem Bereich des Regelkreises folgen Reaktionen in den übrigen Teilen des Systems, und es resultiert das klinische Bild eines Hypogonadismus oder einer Amenorrhoe. Der endokrinologischen Funktionsdiagnostik obliegt die Lokalisation der Störung, um sie wirksam therapeutisch angehen zu können.

2.1.1. Pubertas praecox vera

Bei vier Kindern, 8 - 12 Jahre, mit dieser Diagnose wurden zuerst andere endokrinologische Erkrankungen mit gleichem oder ähnlichem klinischen Bild, wie kongenitales, bzw. partielles AGS, androgen-, bzw. östrogenproduzierende Tumoren, ausgeschlossen. Der LH-Sekretionsverlauf entsprach dem der Erwachsenen. Die LH-Anstiege lagen zwischen 134 % und 310 % des niedrigsten Wertes, absolut zwischen 1,1 und 3,6 ng/ml. Dabei waren die Frequenz der LH-Anstiege und die Mittelwerte der LH-Serum-Konzentrationen im Normbereich Erwachsener. Die Varianz s^2 lag mit $0,4681 \pm 0,3435$ in der gleichen Größenordnung wie bei gesunden Männern und Frauen.

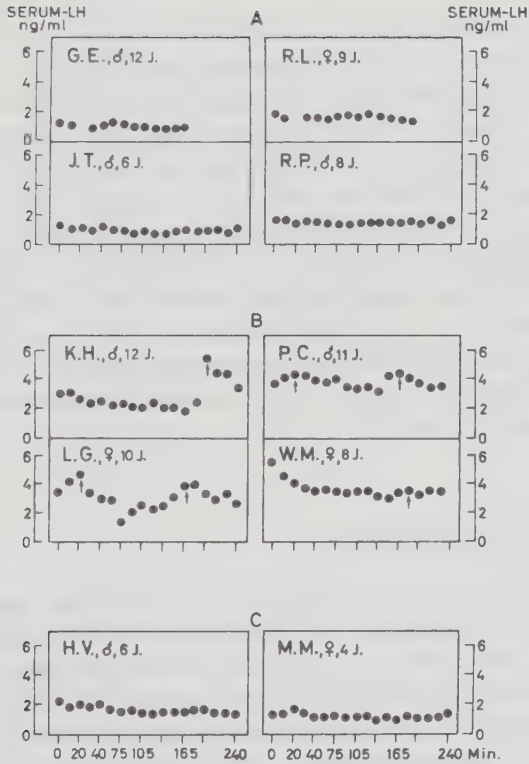


Abb.4: Episodische LH-Sekretion:

A: Praepubertäre Knaben und Mädchen

B: Pubertas praecox vera

C: Pubertas praecox vera nach Behandlung
mit Cyproteron-Acetat

2.1.2. Pubertas praecox vera nach Behandlung mit Cyproteron-Acetat

Führt man bei Kindern mit Pubertas praecox vera eine Behandlung mit Cyproteron-Acetat durch (N = 2, 4 und 6 Jahre), einem Präparat mit stark antiandrogener Wirksamkeit, so kommt es zu einer Beruhigung des LH-Sekretionsverlaufes. Bei unseren Patienten fanden sich LH-Serumkonzentrationen wie bei gesunden Kindern, LH-Anstiege konnten nicht nachgewiesen werden. Die Varianz s^2 war mit Werten von 0,0204 bzw. 0,0504 gegenüber den unbehandelten Fällen deutlich erniedrigt. Mit Cyproteron-Acetat kommt es zu einer Senkung der LH-Spiegel, das klinische Bild bleibt jedoch unverändert. Der Abschluß der Pubertät kann aber bis zum normalen Pubertätsalter hinausgezögert werden.

2.1.3. Pubertas tarda

Bei einem 20-jährigen Patienten mit Pubertas tarda (Pat. Nr.7 in Tabelle II), die sich klinisch an fehlenden Erektionen und Pollutionen sowie einem verringerten Knochenalter zeigte, konnte ein gesunden Männern entsprechender LH-Sekretionsverlauf nachgewiesen werden. Sowohl der Mittelwert der LH-Serumkonzentrationen als auch die Varianz s^2 lagen im Normbereich. Damit konnte eine hypothalamisch-hypophysäre Genese der Erkrankung ausgeschlossen werden. Da auch die Hoden in normaler Größe und die Prostata palpabel waren, ist ein weiteres Vorausschreiten der Pubertät anzunehmen.

2.1.4. Hypophysentumoren vor Operationen

Ein intra-, bzw. supraselläres Wachstum hypophysärer Tumoren kann durch Druckschädigung und lokale Zerstörung von Nervenbahnen im Hypothalamusbereich zur Beeinträchti-

TABELLE II: Episodische LH-Sekretion bei endokrinologischen Erkrankungen

Patient Diagnose		Serum-LH ng/ml									
		0'	10'	20'	30'	40'	60'	75'	90'	105'	120'
1. Pubertas praecox vera											
1) K.H. m.	12 J	3,1	3,15	2,85	2,5	2,7	2,4	2,4	2,4	2,3	2,55
2) L.G. w.	10 J	3,4	4,18	4,7 310%	3,38	3,03	2,98	1,52 100%	2,2	2,61	2,42
3) P.C. m.	11 J	3,85	4,1	4,2	4,2	4,0	3,9	4,0	3,45	3,35	3,6
4) W.M. w.	8 J	5,35 179%	4,5	4,0	3,75	3,6	3,6	3,45	3,35	3,45	3,5
2. Pubertas praecox vera nach Behandlung mit Cyproteron-Acetat											
5) H.V. m.	6 J	2,2 157%	1,95	2,0	1,88	1,95	1,68	1,55	1,6	1,5	1,4 100%
6) M.M. w.	4 J	1,25	1,27	1,38 170%	1,23	1,06	1,04	1,1	0,94	1,04	1,0
3. Pubertas tarda											
7) G.B. m.	20 J	4,55	5,6	5,5	5,2	5,5	4,4	4,4	5,2	4,6	5,9
4. Hypophysentumoren vor Operation											
8) H.H. m.	37 J Horminakt.Ad.	4,26	4,27	4,12	4,03	4,05	4,4	4,4	-	4,52	4,42
9) L.I. m.	26 J Horminakt.Ad.	3,15 204%	3,05	3,0	2,55	2,5	2,25	2,1	2,1	2,25	1,9

135'	150'	165'	180'	195'	210'	225'	240'	$\bar{x}$	s ²	Bemerkungen
2,2	2,25	2,1 100%	2,7	5,7 271%	4,4	4,3	3,45	2,975	0,8992	
2,71	3,23	3,95	3,95	3,25	3,0	3,25	2,75	3,1394	0,5698	
3,25 100%	4,2	4,35 134%	4,1	3,85	3,5	3,65	-	3,8558	0,1117	
3,1	3,0 100%	3,5	3,6	3,25	3,6	3,5	3,35	3,6361	0,2919	
1,45	1,68	1,6	1,8	1,8	1,65	1,45	1,5	1,7022	0,0504	
0,81 100%	1,03	0,88	1,1	1,08	1,06	1,08	1,24	1,0883	0,0204	
6,8 203%	5,8	5,8	5,4	5,5	5,5	3,35 100%	4,75	5,2083	0,5892	Sek.NNR-I., Hypocho Pubt., Ejak-, Gynäk.
4,42	3,45 100%	3,45	5,3 154%	4,74	5,3	-	-	4,3792	0,2421	S.vergr., Ch.-Sy., Sek.NNR-I., Hypocho
2,05	1,95	1,8	1,55 100%	1,65	1,85	1,7	1,85	2,1805	0,2368	S.vergr., Hypocho dismus

Fortsetzung TABELLE II

10) P.D. m. 36 J Akromegalie	3,21	3,48 147%	3,19	3,1	3,19	2,9	2,75	2,79	2,6
5. Hypophysentumoren nach Operation									
11) B.H. m. 25 J Horminakt.Ad.	5,99 100%	6,72	7,02	6,72	7,13	7,13	6,86	6,35	6,9
12) L.L. m. 26 J Horminakt.Ad.	4,16 165%	3,56	3,86	3,08	3,09	2,51 100%	2,98	3,41	3,37
13) M.W. m. 55 J Horminakt.Ad.	0,81	0,84	0,58 100%	0,82	0,76	0,66	0,93 160%	0,73	0,72
14) O.A. w. 36 J Horminakt.Ad.	1,75 138%	1,6	1,48	1,35	1,5	1,37	1,38	1,42	1,27 100%
15) P.S. m. 58 J Horminakt.Ad.	3,01	3,2	3,14	3,08	2,9 100%	2,96	2,98	3,21	3,1
16) P.J. m. 54 J Horminakt.Ad.	1,53	1,49	1,57	1,54	1,51	1,62	1,56	1,6	1,73
17) S.F. m. 43 J Horminakt.Ad.	0,95	0,82	0,74	0,85	0,74	0,98 136%	0,9	0,8	0,85
18) V.D. w. 32 J Akromeg.Rez.	2,47	1,94	1,92	2,06	1,99	1,77 100%	2,68	2,71 153%	2,12
19) W.K. m. 55 J Horminakt.Ad.	6,3 121%	5,7	6,1	6,1	5,7	6,3 121%	6,0	5,75	6,25

2,68	3,0	2,49	2,62	2,75	2,65	2,76	2,37 100%	2,8733	0,0898	S.vergr., Ch.-Sy., Sek.Hyp., Sek.NNR- I., gesteig.hGH-St Hypogonadismus
6,86	6,61	7,4	7,43 124%	7,32	7,12	6,86	-	6,9082	0,1360	S.vergr., fehl.hGH Stim.,
3,0	2,9	2,8	3,71	3,51	3,08	2,82	-	3,2523	0,1833	S.vergr., Hypogon.
0,79	0,76	0,72	0,81	0,67	0,72	0,72	-	0,7561	0,0064	S.vergr., Ch.-Sy., Sek.Hyp., Hypogon.
1,42	1,35	1,45	1,55	1,62	1,32	1,47	-	1,4672	0,0136	S.vergr., Ch.-Sy., Amenorrhoe,
3,21	3,1	3,38	3,05	3,18 120%	3,48	3,2	3,19	3,1372	0,0201	S.vergr., fehlende hGH-Stim., Hypogon
1,62	1,68	1,72	1,63	1,63	1,43 100%	1,49	-	1,5982	0,0100	S.vergr., Ch.-Sy., Sek.Hyp., Hypogon. part.Diab.insid.
0,74	0,72 100%	0,87	0,73	0,89	0,81	0,74	0,77	0,8181	0,0060	S.vergr., Ch.-Sy., Sek.Hyp., Hypogon.
2,19	2,29	2,55	2,7	2,4	2,26	2,27	2,12	2,2633	0,0786	S.vergr., Sek.NNR- I.,
5,55	5,5	5,75	5,7	5,8	5,2 100%	5,3	5,55	5,8083	0,1072	S.vergr., Ch.-Sy., Sek.Hyp., Sek.NNR- I., fehl.hGH-Stim. Hypogonadismus,

Fortsetzung TABELLE II

6. Zentraler Diabetes insipidus

20) M.M. w. 47 J	2,46	2,04	1,82	2,15	3,41 198%	2,9	2,67	2,53	2,29	2,26
------------------	------	------	------	------	--------------	-----	------	------	------	------

7. Sheehan-Syndrom

21) H.A. w. 40 J	4,0	3,85	4,05 117%	3,8	3,75	3,5	3,45 100%	3,6	3,6	3,45
------------------	-----	------	--------------	-----	------	-----	--------------	-----	-----	------

8. Störungen der Gonadenfunktion

22) L.K. m. 24 J Klinefelter-Sy.	8,41	8,8	8,18	8,1	8,1	8,1	9,7 121%	8,4	8,42	8,42
23) K.G. m. 49 J Hyperzoo- Ast.-Sp.	4,1	3,24 100%	3,35	3,5	3,2	3,38	3,48	6,05 187%	6,0	4,95

Abkürzungen:

S.n.	Sella normal
S.vergr.	Sella vergrößert
Ch.-Sy.	Chiasma-Syndrom
Sek.Hyp.	Sekundäre Hypothyreose
Sek.NNR-I.	Sekundäre NNR-Insuffizienz
hGH-Stim.	hGH-Stimulation
Er.	Erektionen
Ejak.	Ejakulationen
Prost.	Prostata
+	vorhanden
-	nicht vorhanden

2,13	2,19	2,04	2,19	1,74	2,02	1,85	1,72 100%	2,2450	0,1838	S.n.,
3,6	3,75	3,45	3,8	3,65	3,6	3,65	4,05	3,7	0,0384	S.n., Sek.Hyn., Sek.NNR-I., Ame- norrhoe,
8,9	8,0 100%	-	-	-	-	-	-	8,4616	0,2120	Er+, Aspermie, prost.palp., Gynäk Hodenverkl.
4,72	4,55	4,2	3,5	3,8	4,3	4,3	3,87	4,1383	0,7449	Hypogonadismus,

gung der Gonadotropinsekretion und damit zur Entwicklung eines sekundären Hypogonadismus führen. So gilt der Hypogonadismus, gekennzeichnet durch Verlust von Libido und Potenz, bzw. durch Verlust normaler Mensesblutungen, als besonders häufiges und früh auftretendes Symptom von hypophysären Tumoren. Da die Messung der Gonadotropinausscheidung im Urin kaum geeignet ist, dynamische Veränderungen der LH-Sekretion zu erfassen, konnte erst mit Hilfe des Radioimmunoassays eine Aussage über die Auswirkungen von Hypophysentumoren auf die LH-Sekretion gemacht werden.

Bei drei männlichen Patienten, 26 - 37 Jahre, befanden sich die LH-Serum-Spiegel im Normbereich. Auffällig waren die in zwei Fällen fehlenden LH-Anstiege; es waren hier nur langsam abfallende LH-Serum-Konzentrationen nachzuweisen. Bei Patient Nr.8 fand sich nur ein einzelner LH-Anstieg. Die Differenzen betrugen bis zu 204 % des niedrigsten Wertes, absolut bis zu 1,85 ng/ml. Dieser Wert, sowie die Varianz s^2 von $0,1895 \pm 0,0860$ weisen auf eine Verminderung der Episodik der LH-Sekretion hin, da sie gegenüber gesunden Männern erniedrigt sind. Trotz normal hoher LH-Serum-Spiegel klagten alle drei Patienten glaubhaft einen Verlust von Libido und Potenz, so daß ein Zusammenhang zwischen Hypogonadismus und verminderter Varianz angenommen werden kann. Die Schädigung der sonstigen Funktionen der Hypophyse (Entwicklung einer sekundären Hypothyreose, einer sekundären NNR-Insuffizienz, mangelhafte hGH-Stimulation im Insulin-Hypoglykämie-Test) sowie die Entwicklung eines Chiasma-Syndroms als Hinweis für die supraselläre Ausbreitung des Tumors sind in der Tabelle II aufgeführt.

2.1.5. Hypophysentumoren nach Operation

Zu dieser Patientengruppe gehörten sieben Männer, 25 - 58 Jahre, und zwei Frauen, 32 und 36 Jahre. Die Diagnosen

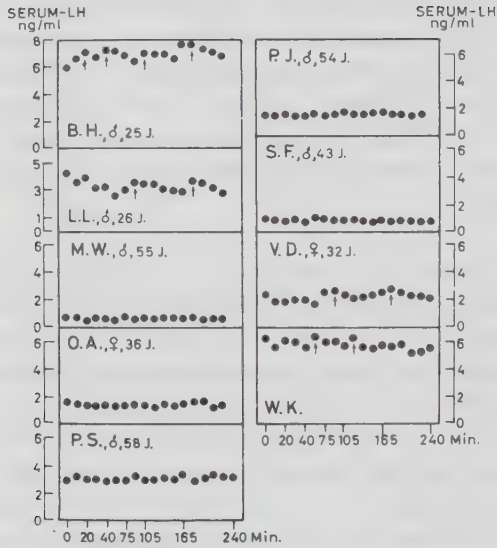


Abb.5: Episodische LH-Sekretion:

Hypophysentumoren nach Operation

und die Funktionen der übrigen Hypophysen-Peripherie-Achsen sind der Tabelle II zu entnehmen. In fünf Fällen lagen die LH-Serum-Konzentrationen im Normbereich, in einem Fall (Nr.11, Tab.II) waren sie erhöht, in drei Fällen erniedrigt. Bei den Patienten, die normale LH-Serum-Spiegel aufwiesen, konnten bis auf einen (Nr.14, Tab.II) LH-Anstiege in normaler Frequenz, aber mit verminderten LH-Differenzen, gefunden werden. Bei den Patienten mit subnormalen LH-Spiegeln waren LH-Anstiege in keinem Fall festzustellen. Insgesamt betrugen die LH-Anstiege zwischen 120 % und 165 % des niedrigsten Wertes, absolut zwischen 0,26 und 1,65 ng/ml. Die Varianzen s^2 ergaben im Mittel $0,0623 \pm 0,0655$. Dieser Wert ist gegenüber dem gesunder Männer auf dem 5 %-Niveau, gegenüber dem gesunder Frauen auf dem 1 %-Niveau und gegenüber dem von Patienten vor Hypophysektomie auf dem 5 %-Niveau signifikant niedriger.

Sieben der neun Patienten klagten glaubhaft einen Verlust von Libido und Potenz, bzw. gaben eine Amenorrhoe an. Vier dieser sieben Patienten hatten aber normale LH-Serum-Konzentrationen, die Varianz s^2 war in jedem dieser Fälle erniedrigt. Eine Ausnahme stellt Pat. L.L. (Nr.12 der Tabelle II) dar, der trotz normaler LH-Werte und noch normaler Varianz einen Hypogonadismus klagte. Eine weitere Ausnahme ist die Patientin V.D. (Nr.18 der Tabelle II), bei der trotz im unteren Normbereich liegender LH-Serum-Spiegel und stark erniedrigter Varianz normale Mensesblutungen auftraten, während bei den übrigen Patienten dieser Gruppe der etwaige Hypogonadismus mit der Höhe der Varianz korrelierte.

Die übrigen hypophysären Funktionen werden in Abhängigkeit von der Höhe der LH-Serum-Konzentrationen zusammenfassend beurteilt.

Bei den sechs Patienten mit normalen, bzw. erhöhten LH-Werten war jeweils die Sella vergrößert, ein Chiasma-

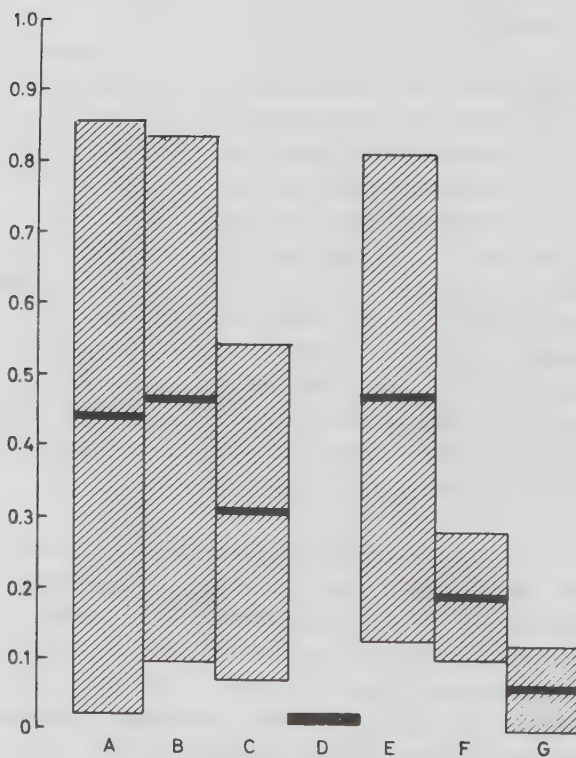


Abb.6: Varianzen $\bar{s}^2$ der episodischen LH-Sekretion

- A Eugonadale Männer (N=12)
- B Eugonadale Frauen (N=3)
- C Frauen in der Postmenopause (N=3)
- D Präpubertäre Knaben und Mädchen (N=4)
- E Pubertas praecox vera (N=4)
- F Hypophysentumoren vor Operation (N=3)
- G Hypophysentumoren nach Operation (N=9)

Syndrom bestand zusätzlich in zwei Fällen. Die hGH-Stimulierbarkeit im Insulin-Hypoglykämie-Test war in vier Fällen erniedrigt, bei zwei Patienten lag eine sekundäre NNR-Insuffizienz vor, bei einem Patienten eine sekundäre Hypothyreose.

Bei den drei Patienten mit erniedrigten LH-Spiegeln war jeweils bei vergrößerter Sella ein Chiasma-Syndrom nachweisbar. In allen Fällen bestand auch eine sekundäre Hypothyreose. Eine mangelhafte hGH-Stimulierung, soweit getestet, ergab sich bei einem Patienten, ein partieller Diabetes insipidus war in einem Fall nachweisbar.

2.1.6. Zentraler Diabetes insipidus

Die Ätiologie dieser Erkrankung war bei der Patientin M.M. (Nr.20, Tab.II) nicht zu klären. Da die Krankheit auch symptomatisch auftreten kann, z.B. durch suprasellär wachsende Tumoren oder auch Hypophysenstieltrennungen bei schweren Hirntraumen, ist die Klärung der Funktion des Hypophysenvorderlappens von großer Bedeutung. Bei der Patientin wurden LH-Serum-Konzentrationen im Normbereich gefunden, die Varianz war mit 0,1833 geringfügig erniedrigt, ein episodischer LH-Anstieg konnte nachgewiesen werden. Die übrigen HVL-Funktionen waren normal.

2.1.7. Sheehan-Syndrom

Bei einer 40-jährigen Patientin, die seit ihrer letzten Geburt eine Amenorrhoe klagte, konnte bei normaler Sellagröße und zusätzlich vorhandener sekundärer Hypothyreose und NNR-Insuffizienz, ein Sheehan-Syndrom diagnostiziert werden. Die LH-Serum-Spiegel lagen sämtlich im Normbereich, die Varianz war aber mit 0,0384 in

der Größenordnung gesunder Kinder. Dies weist auf die Bedeutung der episodischen LH-Sekretion, und damit der Varianz, für die Integrität der Hypophysen-Gonaden-Achse hin.

2.2. Störungen der Gonadenfunktion

Bei zwei Patienten mit Klinefelter-Syndrom, bzw. einer anderen Störung der Spermiogenese, 24 und 49 Jahre, wurde eine Beeinflussung der episodischen LH-Sekretion untersucht. Beim Klinefelter-Syndrom ist der Hoden histologisch nicht nur im Sinne einer Tubulusatrophie, -fibrose und -hyalinose verändert, es kommt auch zu "tumorartigen" Leydig-Zellwucherungen bis hin zu Leydigzelladenomen. Die Diagnose wird durch den positiven Geschlechtschromatinbefund und in der Chromosomenanalyse durch die Konstellation $y + 2$ oder mehr x -Chromosomen gestellt. Klinisch fanden wir bei unserem Patienten mit Klinefelter-Syndrom stark verkleinerte Hoden, eine Aspermie und eine Gynäkomastie. Die LH-Spiegel lagen oberhalb der Norm ($\bar{x} = 8,4616$), die Varianz war mit 0,2120 noch normal, ein LH-Anstieg in normaler Höhe war nachzuweisen.

Bei Patienten mit isolierten Störungen der Spermiogenese - die Ätiologie ist in den meisten Fällen nicht nachzuweisen - bestehen normalerweise keine klinischen Anzeichen eines Hypogonadismus, wie das Fehlen von Libido und Potenz. Eine Beeinträchtigung des Leydigzellapparates kann bei normaler Hypophysenfunktion durch Bestimmung der LH-Serum-Spiegel beurteilt werden. Bei unserem Patienten (Nr.23, Tab.II) ergaben sich LH-Werte im Normbereich gesunder Männer, die Varianz war mit 0,7449 hochnormal, LH-Anstiege bis 187 % des niedrigsten Wertes waren zu beobachten. Eine zentrale Ursache der Potenzabnahme bei diesem Patienten war damit ausgeschlossen.

3. LH-Stimulation mit LH-RH bei Gesunden

3.1. Eugonadale Männer

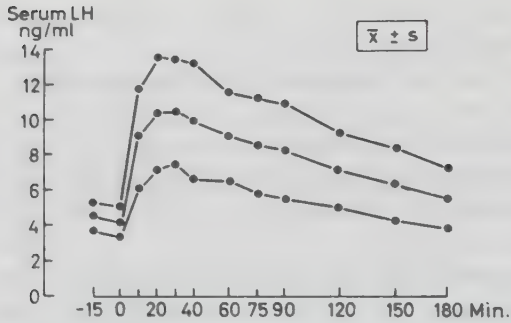
Die Isolierung, Strukturaufklärung und Synthese eines Decapeptids durch Schally et al. (48), das die Sekretion von LH und FSH und in vitro auch die Synthese dieser Hormone stimuliert, ermöglichte die Bereitstellung eines synthetischen LH-RH (Fa. Farbwerke Höchst) und damit die direkte Prüfung der hypophysären "LH-Reserve" mit Hilfe eines Stimulationstestes.

Ein etwaiger Einfluß des LH-RH auf die Sekretion der anderen hypophysären Hormone, bzw. der Hormone der Erfolgsorgane, konnte ebenso wie ein Einfluß auf den Blutzucker durch Bestimmung von TSH, hGH und Cortisol ausgeschlossen werden. Um eine Verfälschung der Ergebnisse durch Bestimmungsfehler möglichst niedrig zu halten, wurden alle Serumproben eines Probanden jeweils im gleichen Ansatz bestimmt.

3.1.1. Einzelstimulationstests mit 25 µg LH-RH

Die bei 18 gesunden Männern, 18 - 41 Jahre, mit LH-RH stimulierte LH-Sekretion ergab 20 bis 40 Minuten nach der i.v. Injektion von 25 µg LH-RH maximale Stimulationswerte. Danach fielen die LH-Serum-Konzentrationen langsam wieder ab, lagen bei 180' aber immer noch signifikant höher als vor der Stimulation (5 %-Niveau). Die Stimulationswerte waren auf dem 0,1 %-Niveau signifikant höher als die Ausgangswerte. In allen Fällen lagen die Gipfelwerte oberhalb des $\bar{x} \pm 2s$ -Bereiches und waren damit nach unseren Kriterien erhöht. Die maximalen LH-Stimulationswerte betrugen zwischen 141 % und 358 % des höheren Basalwertes, die absoluten Differenzen zwischen Gipfelwert und höherem Ausgangswert zwischen 2,6 und 12,8 ng/ml, im Mittel $6,3161 \pm 2,9302$ ng/ml.

LH-RH-Test: Eugonadale Männer (n = 18)



LH-RH-Test: Eugonadale Frauen (n = 6)

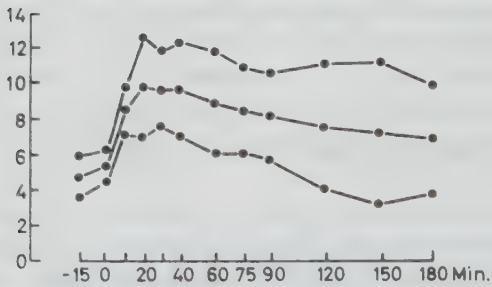


Abb.7: LH-Stimulation mit 25 μ g LH-RH ($\bar{x} \pm s$)

Eugonadale Männer (N=18)

Eugonadale Frauen (N=6)

Die zeitliche Abhängigkeit des Anstiegs der LH-Serum-Spiegel vom Zeitpunkt der Injektion - die höchsten Werte wurden regelmäßig zwischen 20 und 40 Minuten post injectionem erreicht - und die regelmäßige Überschreitung des $\bar{x} \pm 2s$ -Bereiches (siehe Seite 10) unterscheiden die stimulierten LH-Anstiege von denen der episodischen Sekretion. Daraus ergeben sich die Kriterien für einen normalen LH-RH-Test, die in der Diskussion (siehe Teil D) aufgeführt sind.

3.1.2. Doppelstimulationstests mit 25 µg LH-RH

Zur Prüfung der Erschöpfung der LH-Reserve wurden bei vier gesunden Männern, 24 - 41 Jahre, am Tage nach dem ersten LH-RH-Test erneut Tests mit der gleichen Dosis LH-RH durchgeführt. Dabei ergaben sich LH-Sekretionsanstiege um 248 % bis 306 % des höheren Basalwertes, $\Delta LH_{\max}$ lag zwischen 4,02 und 8,35 ng/ml. Signifikante Veränderungen sowohl der Basalwerte als auch der Stimulationswerte im Vergleich zum Normalkollektiv waren nicht festzustellen (gepaarte Beobachtungen).

3.1.3. Stimulationstests mit 100 µg LH-RH

Zur Überprüfung der dosisabhängigen LH-Stimulation wurden bei vier gesunden Männern, 23 - 34 Jahre, LH-RH-Tests mit der vierfachen Dosis LH-RH - 100 µg - durchgeführt. Die maximalen LH-Stimulationswerte betrugen zwischen 200 % und 294 % des höheren Basalwertes, absolut zwischen 5,55 und 7,42 ng/ml. Diese Werte entsprachen den beim Normalkollektiv gefundenen Ergebnissen. In gepaarten Beobachtungen konnten keine signifikant höheren Stimulationswerte nach der vierfachen Dosis LH-RH nachgewiesen werden.

TABELLE III: LH-Stimulation mit LH-RH bei Gesunden

Patient	-15'	0'	10'	20'	30'	40'	60'	75'	90'	120'	150'	180'	LH _{max}
1. Eugonadale Männer: Einzelstimulationstests mit 25 µg LH-RH													
1) A.S.	27 J 5,87 100%	5,78	11,90	13,50 230%	11,72	12,42	10,68	10,45	11,81	9,16	9,33	8,53	7,63
2) E.W.	18 J 4,48 100%	3,60	9,98	11,10	11,70	11,80 264%	9,80	9,50	8,58	7,38	6,00	5,72	7,22
3) F.R.	38 J 4,03 100%	3,30	6,27	7,40	7,88 195%	7,24	7,40	6,03	5,71	5,06	4,83	4,83	4,85
4) K.O.	38 J 4,50	4,90 100%	15,50	17,00	17,00	17,50 358%	15,25	15,00	13,00	11,25	9,50	8,20	12,6
5) L.H.	31 J 4,65 100%	4,10	6,35	8,30 178%	7,50	7,10	7,30	7,00	7,00	5,90	5,85	5,30	3,65
6) F.O.	38 J 4,55 100%	4,00	8,60	9,40 205%	9,20	9,20	8,80	8,00	7,60	7,00	6,90	6,10	4,85
7) H.W.	24 J 4,05 100%	3,30	9,00	10,25	10,50 259%	10,25	8,90	8,60	8,80	7,60	6,80	6,00	6,45
8) R.S.	28 J 4,30	4,35 100%	10,50	13,50 310%	12,50	11,50	10,25	9,80	9,40	8,30	7,15	6,90	9,15
9) S.E.	39 J 4,90	5,40 100%	-	10,50	12,50 231%	12,50	11,50	10,25	9,80	7,20	7,70	6,30	7,10
10) Z.M.	20 J 6,30 100%	5,20	8,70	8,90 141%	8,80	8,00	7,90	6,80	6,40	6,20	5,20	4,90	2,60

Fortsetzung TABELLE III

11) F.J.	39 J	5,2 100%	4,6	15,0	18,0 34%	16,0	16,75	13,75	13,5	14,0	10,75	10,25	-	12,8
12) G.J.	26 J	3,78 100%	3,21	5,87	6,75	7,07 187%	6,35	5,38	4,94	5,14	3,94	3,13	2,77	3,29
13) K.W.	24 J	3,38 100%	3,02	7,24	8,20	7,56	8,52 252%	7,24	6,27	5,95	4,9	4,9	-	5,4
14) W.H.	41 J	5,13 100%	4,64	9,18	10,69	12,85 250%	5,09	8,67	8,42	7,4	7,76	5,72	5,72	7,72
15) D.J.-P.	26 J	4,34	5,98 100%	7,64	9,97	10,77 180%	9,97	9,97	9,32	10,61	9,00	8,85	8,35	4,79
16) F.J.	25 J	3,06	3,74 100%	6,44	7,4	7,55 247%	7,55	6,35	5,62	5,14	4,18	4,82	4,02	3,81
17) P.M.	34 J	4,26 100%	4,02	8,85	8,04	10,45	10,61 249%	9,65	9,33	8,21	7,65	6,84	6,27	6,35
18) W.S.	23 J	4,62 100%	3,94	7,80	8,21 178%	7,56	7,72	6,04	5,55	5,15	4,91	4,03	3,38	3,63
2. Eugonadale Männer: Doppelstimulationstests mit 25 µg LH-RH														
19) F.J.	39 J	5,4 100%	5,3	11,5	13,5	13,75 255%	12,25	11,5	11,75	11,25	9,6	8,1	7,1	8,35
20) G.J.	26 J	2,81 100%	2,57	6,75	6,83 248%	6,58	6,11	5,62	4,98	4,10	3,21	3,05	2,65	4,02
21) K.W.	24 J	2,94 100%	2,69	7,87	8,52	9,0 306%	8,52	7,24	6,83	6,75	6,27	5,22	4,42	6,06

Fortsetzung TABELLE III

22) W.H.	41 J	4,48 100%	4,38	10,29	10,84	11,25 251%	9,25	8,6	8,62	8,12	-	6,85	6,28	6,77
3. Eugonadale Männer: Stimulationstests mit 100 µg LH-RH														
23) D.J.-P.	26 J	5,55 100%	5,04	8,68	10,61	11,10 200%	11,10	10,97	10,65	10,65	9,97	10,01	9,31	5,55
24) F.J.	25 J	3,22 100%	2,49	7,88	9,17	9,48 294%	8,85	8,6	7,63	7,47	6,52	5,95	4,82	6,24
25) P.M.	34 J	4,67 100%	3,94	9,65	12,05 258%	11,57	12,05	10,92	10,78	10,45	9,17	8,36	8,04	7,42
26) W.S.	23 J	4,03 100%	3,78	7,08	9,97	10,45 259%	9,97	8,68	8,52	7,24	6,27	6,43	5,46	6,42
4. Eugonadale Männer: Stimulationstests mit 100 µg LH-RH (Depotpräparat)														
27) D.J.-P.	26 J	0'	5,52 100%	20'	9,30	60'	9,30	120'	9,60	240'	10,45 189%	360'	9,60	4,93
28) F.J.	25 J		2,49 100%		6,04		7,24 290%		6,91		4,98		5,55	4,75
29) P.M.	34 J		7,24 100%		9,98 138%		8,53		8,53		6,51		6,19	2,74
30) W.S.	23 J		3,78 100%		7,72		7,88 208%		7,80		5,95		4,18	4,10

Fortsetzung TABELLE III

5. Eugonadale Frauen

31) O.R.	34 J	4,55	4,95 100%	7,40	6,10	7,20	7,90 159%	-	-	-	-	-	2,95
32) B.H.	22 J	4,7 100%	4,05	8,4	9,8 208%	9,6	9,3	8,0	7,6	7,9	6,4	6,2	5,3
33) C.D.	26 J	6,8 100%	6,15	10,0	14,25	13,5	15,0 220%	14,0	12,5	12,25	14,0	14,5	12,0
34) H.A.	47 J	3,1	6,2 100%	7,8	8,6	8,7 140%	8,2	7,4	6,55	5,9	5,1	4,45	3,95
35) S.D.	27 J	5,3	5,5 100%	6,9	9,0	9,0 164%	8,5	7,9	7,0	6,9	6,1	6,0	6,0
36) W.A.	20 J	4,9	6,05 100%	10,0	11,5 190%	10,25	9,7	7,3	9,0	8,1	7,2	5,8	7,7

6. Frauen in der Postmenopause

37) E.F.	60 J	18,0 100%	15,0	21,0	23,5	24,5 136%	21,0	23,5	21,5	22,0	19,5	18,0	18,0	6,5
38) G.M.	60 J	39,2 100%	35,6	39,2	43,0	46,0	51,0 130%	41,0	45,0	51,0	36,0	41,0	38,0	11,8

7. Knaben in der Pubertät

39) M.C. Er+, Mast-, Pub-	14 J	2,25 100%	1,97	4,55	6,42	6,50 299%	5,6	5,61	4,32	3,85	2,85	3,21	2,62	4,25
40) S.K. Er++, Mast++, Pub+	13 J	2,09 100%	1,98	6,99	7,38 339%	6,99	6,50	4,48	4,40	2,96	2,95	2,55	2,34	5,29

3.1.4. Stimulationstests mit 100 µg LH-RH (Depot-Präparat)

In einer Gruppe von vier gesunden Männern, 23 - 34 Jahre, wurde die Wirksamkeit eines LH-RH-Depot-Präparates erprobt. Das Präparat wurde jeweils tief intramuskulär injiziert. Blutproben wurden zu den Zeiten 0', 20', 60', 120', 240' und 360' entnommen.

Die LH-Gipfelwerte waren in zwei Fällen nach 60 Minuten, bei einem Probanden (Nr.29, Tabelle III) bereits nach 20 Minuten und bei einem weiteren Probanden (Nr.27, Tabelle III) erst nach vier Stunden erreicht. Die maximalen LH-Stimulationswerte betrugen zwischen 138 % und 290 %, die absoluten LH-Differenzen bewegten sich zwischen 2,74 und 4,93 ng/ml. Die Gipfelwerte lagen jeweils oberhalb des $\bar{x} \pm 2s$ -Bereiches. Der bei Pat. P.M. (Nr.29, Tabelle III) erhöhte Basalwert ist nicht zu erklären (episodischer LH-Anstieg?), da bei den zuvor laufenden Tests die Basalwerte immer normal waren.

Die LH-Serum-Spiegel bei 60' und 120' waren gegenüber dem Basalwert auf dem 5 %-Niveau signifikant erhöht. Gegenüber dem Normalkollektiv und der vorherigen Gruppe (3.1.3.) konnten zu den entsprechenden Zeiten keine signifikant niedrigeren Stimulationswerte nachgewiesen werden. Trotzdem war eine mit $\bar{\Delta} LH_{max}$ von 3,798 ng/ml niedrigere LH-Stimulation gegenüber der Gruppe mit 100 µg LH-RH i.v. festzustellen.

3.2. Eugonadale Frauen

Die bei sechs gesunden Frauen mit normalem Zyklus, 20 - 47 Jahre, erhobenen Befunde stimmen mit denen gesunder Männer überein: Die Gipfelwerte wurden jeweils 20 bis 40 Minuten post injectionem erreicht und lagen immer oberhalb des $\bar{x} \pm 2s$ -Bereiches. Die maximalen LH-Sekretionswerte betrugen zwischen 140 % und 220 %

LH-RH-Test mit 100 µg Depotpräparat bei eugonadalen Männern

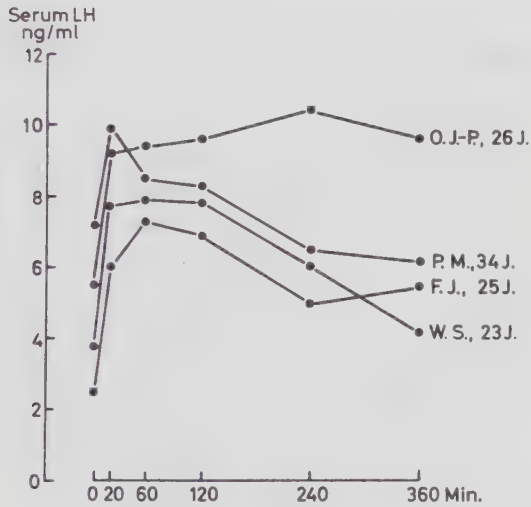


Abb. 8: LH-Stimulation mit 100 µg LH-RH Depotpräparat
Eugonadale Männer

des höheren Basalwertes, absolut zwischen 2,5 und 8,2 ng/ml, im Mittel $4,7000 \pm 2,1593$ ng/ml. Bereits nach zehn Minuten waren die LH-Serum-Spiegel auf dem 0,1 %-Niveau gegenüber den Basalspiegeln signifikant höher. Nach 180 Minuten ergaben sich immer noch höhere LH-Serum-Konzentrationen als vor Stimulation. Damit gelten für eugonadale Frauen die gleichen Kriterien eines normalen LH-RH-Testes wie für Männer (siehe unten).

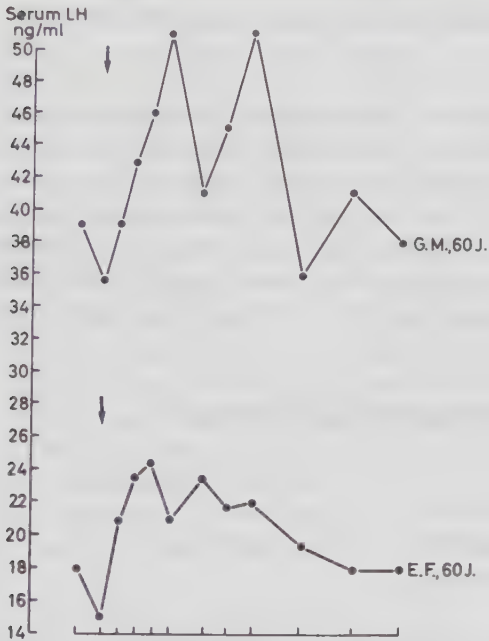
3.3. Frauen in der Postmenopause

Die mit LH-RH stimulierte LH-Sekretion bei zwei Frauen in der Postmenopause, beide 60 Jahre, ergab eine normale Stimulierbarkeit der Hypophyse. Die Basalwerte lagen deutlich über der Norm eugonadaler Frauen. Die Gipfelwerte wurden in normalem Zeitabstand und in normaler Höhe ($\Delta LH_{\max}$ 6,5, bzw. 11,8 ng/ml) erreicht. Bei Probandin E.F. (Nr.37, Tabelle III) wurde wegen des großen Normalbereiches der $\bar{x} \pm 2s$ -Bereich nicht überschritten. Die Probandin G.M. (Nr.38, Tabelle III) hatte bereits erhöhte Basalspiegel, deren Ursache nicht abgeklärt wurde.

3.4. Knaben in der Pubertät

Wir konnten bei zwei pubertierenden Knaben, 13 und 14 Jahre, eine regelrechte Stimulierung der LH-Sekretion nachweisen. Die Basalwerte lagen im untersten Normbereich Erwachsener, die maximalen LH-Stimulationswerte erfolgten zeitgerecht und erreichten mit 299 %, bzw. 339 % des höheren Basalwertes, absolut 4,25, bzw. 5,29 ng/ml, den Erwachsenen entsprechende Werte. Die klinischen Parameter der bereits in Gang befindlichen Pubertät sind in der Tabelle aufgeführt.

LH-RH-Test bei Frauen in der Postmenopause



LH-RH-Test bei Knaben in der Pubertät

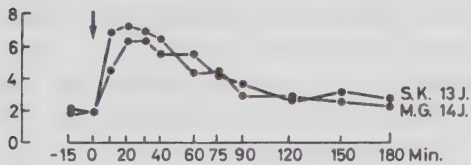


Abb.9: LH-Stimulation mit 25 μ g LH-RH

Frauen in der Postmenopause

Knaben in der Pubertät

4. LH-Stimulation mit LH-RH bei endokrinologischen Erkrankungen

4.1. Hypothalamisch-hypophysäre Erkrankungen

Mit Hilfe des LH-RH-Tests können wir eine Teilfunktion der bei zahlreichen Erkrankungen in Mitleidenschaft gezogenen Hypophyse überprüfen. Zur Abgrenzung pathologischer Testergebnisse gelten folgende Kriterien eines normalen LH-RH-Tests (siehe ausführlicher in der Diskussion, Teil D): Die Basalwerte müssen im Normbereich liegen; die LH-Gipfelwerte müssen nach 20 bis 40 Minuten erreicht sein; $\Delta LH_{\max}$ muß mindestens 2,5 ng/ml betragen.

4.1.1. Hypophysentumoren vor Operation

Die Gruppe der Patienten mit Hypophysentumoren vor Operation (9 Männer, 16 - 68 Jahre; 3 Frauen, 29 - 53 J.) wurde nach dem Ergebnis des LH-RH-Tests in vier verschiedene Typen unterteilt:

- Typ I : Basalwerte normal, ΔLH normal; $N = 8 \hat{=} 67 \%$;
(Nr. 2,3,6,7,8,9,11,12 in Tabelle IV)
- Typ II : Basalwerte normal, ΔLH erniedrigt; $N = 3 \hat{=} 25 \%$;
(Nr. 1,5,10 in Tabelle IV)
- Typ III: Basalwerte erniedrigt, ΔLH normal; $N = 0$;
- Typ IV : Basalwerte erniedrigt, ΔLH erniedrigt; $N = 1 \hat{=} 8\%$;
(Nr.4 in Tabelle IV)

Typ I

Bei zwei der acht Patienten mit normalem LH-RH-Test lag der maximale Stimulationswert nicht oberhalb des $\bar{x} \pm 2s$ -Normalbereiches, wie es bei allen Probanden des Normalkollektivs der Fall war (Nr.2, 11). Dieses strenge Kriterium der Normalität war also in zwei Fällen nicht

erfüllt. Bei drei Patienten wurde die episodische LH-Sekretion untersucht (Nr.2,3,6); sie ergab bei normalen LH-Serum-Spiegeln jeweils mäßig erniedrigte Varianzen. Dies zeigt bei normaler Stimulierbarkeit der Hypophyse die beginnende Einschränkung der Funktion an.

Fünf der acht Patienten klagten einen Verlust von Libido und Potenz, bzw. gaben eine sekundäre Amenorrhoe an. In einem Fall bestand eine primäre Amenorrhoe. Dies weist darauf hin, daß der LH-RH-Test nicht allein für die Integrität der Hypophysen-Gonaden-Achse beweisend ist, größere Bedeutung kommt wohl der Varianz zu. Alle acht Patienten hatten eine vergrößerte Sella, in vier Fällen bestand zusätzlich ein Chiasma-Syndrom. Eine sekundäre Hypothyreose, ebenso wie eine sekundäre NNR-Insuffizienz, fand sich in jeweils einem Fall, bei zwei Patienten war die hGH-Stimulation im Insulin-Hypoglykämie-Test (IHT) mangelhaft.

Typ II

Die LH-Gipfelwerte erfolgten zwar zeitgerecht, die LH-RH stimulierte LH-Sekretion erreichte bei allen Patienten aber nicht die erforderliche Höhe von 2,5 ng/ml. Alle Patienten gaben einen Verlust von Libido und Potenz, bzw. eine Amenorrhoe an. Neben einer vergrößerten Sella fand sich jeweils eine sekundäre Hypothyreose, ein Chiasma-Syndrom in einem Fall.

Typ IV

Auch hier erfolgten die "Stimulationswerte" zeitgerecht, der Anstieg war aber mit 0,25 ng/ml minimal. Sämtliche anderen hypophysären Funktionen waren insuffizient, ein klinischer Hypogonadismus konnte nachgewiesen werden. Ein Einfluß des Alters des Patienten, 16 Jahre, als

Ursache der erniedrigten LH-Serum- Konzentrationen und des mangelhaften LH-Anstieges kann ausgeschlossen werden, da gleichaltrige gesunde Probanden LH-Serum-Spiegel im unteren Normbereich Erwachsener und eine normale Stimulationshöhe nach LH-RH aufweisen (siehe oben).

Beurteilt man die hypophysären Funktionen in Abhängigkeit vom zusätzlich bestehenden Chiasma-Syndrom, so findet sich folgendes:

Von sieben Patienten ohne Chiasma-Syndrom weisen vier einen normalen LH-RH-Test auf. Bei fünf Patienten war ein Hypogonadismus zu erfragen. In drei Fällen fand sich eine sekundäre Hypothyreose, in einem Fall eine sekundäre NNR-Insuffizienz, sowie ein mangelhafter hGH- Anstieg im IHT (soweit entsprechende Tests durchgeführt wurden).

Von fünf Patienten mit Chiasma-Syndrom wiesen vier einen normalen LH-RH-Test auf. Ein Hypogonadismus konnte in drei Fällen nachgewiesen werden. Soweit entsprechende Funktionstests durchgeführt wurden, fand sich bei zwei Patienten eine sekundäre Hypothyreose, ebenfalls bei zwei Patienten eine mangelhafte hGH-Stimulation im IHT, sowie in einem Fall eine sekundäre NNR-Insuffizienz.

Im Gegensatz zu den von Souvatzoglou erhobenen Befunden (51) besteht bei dieser Patientengruppe keine Korrelation zwischen pathologischem LH-RH-Test und gleichzeitig bestehendem Chiasma-Syndrom. Die übrigen hypophysären Funktionen zeigen unabhängig vom zusätzlich bestehendem Chiasma-Syndrom etwa das gleiche Verhältnis pathologischer Ausfälle.

TABELLE IV: LH-Stimulation mit LH-RH bei endokrinologischen Erkrankungen

Patient	-15'	0'	10'	20'	30'	40'	60'	75'	90'	120'	150'	180'	LH _{max}	Bemerkungen
Diagnose	1. Hypophysentumoren vor Operation													
1) G.F. w. 53 J Keilbein- osteokl.	2,23 100%	1,97	3,0	3,15	4,6	3,1	2,99	3,09	2,7	2,95	2,58	-	2,37	S.vergr., Sek Hyp., Amenorr
2) H.H. m. 37 J Hormoninakt. Adenom	2,68	2,74 100%	4,28	4,69	4,82	5,53 202%	4,29	4,10	4,03	3,65	3,40	3,32	2,79	S.vergr., Ch. Sy., Sek.NNR- I., hGH-Stim. fehlt, Hypogo
3) L.L. m. 26 J Hormoninakt. Adenom	2,60 100%	2,45	10,0	11,5	13,0 500%	10,25	8,8	7,5	8,0	5,3	4,2	3,65	10,40	S.vergr., Hy- pogonadismus
4) N.G. m. 16 J Kraniopharyn- geom	1,05 100%	0,97	1,2	1,07	1,3 124%	1,25	1,05	1,07	0,98	0,2	1,02	1,0	0,25	S.vergr., Sek Hyp., Sek. NNR-I., hGH- Stim.fehlt, Hypogonadismu
5) P.S. m. 50 J Hormoninakt. Adenom	1,8 100%	1,55	1,92	2,07	2,07	2,25 125%	2,15	2,1	2,07	2,0	1,8	2,0	0,45	S.vergr., Sek Hyp., Hypo- gonadismus
6) P.D. m. 36 J Akromegalie	3,38 100%	3,26	6,81	7,6 225%	7,39	7,4	6,9	6,61	6,14	5,0	4,85	4,35	4,22	S.vergr., Ch. Sy., Sek.Hyp. Sek.NNR-I., gest.hGH-St. Hypogonadism.

Fortsetzung TABELLE IV

7) S.D. m. 68 J. Hypophysen Adenom	3,6 100%	3,45	7,0	8,9 247%	7,9	8,6	7,5	7,4	7,1	6,35	5,9	5,6	5,3	S.vergr., Ch. Sy., Hypogon.
8) B.G. m. 44 J Hormoninakt. Adenom	3,4 100%	3,05	7,2	8,1 238%	6,5	-	5,9	5,4	5,5	4,25	4,3	-	4,7	S.vergr.,
9) E.L. m. 25 J Nelson-Tu.	4,1 100%	3,8	9,4	11,5 280%	-	10,75	9,5	10,0	8,6	7,1	5,8	5,5	7,4	S.vergr., vor 9 Jahren bds adrenalektom.
10) F.D. m. 53 J Hormoninakt. Adenom	2,05	2,1 100%	3,2	-	3,35 160%	3,2	3,15	3,1	2,95	-	2,65	2,75	1,25	S.vergr., Ch. Sy., Sek.Hyp. Hypogonadism.
11) K.M. w. 33 J Nelson-Tum.	2,55	2,6 100%	4,25	5,1	5,3 203%	5,0	4,25	4,0	3,7	3,6	3,15	3,25	2,7	S.vergr., Ame norrhoe, vor 10 Jahren bds adrenalektom.
12) R.S. w. 29 J Hormoninakt. Adenom	2,9 100%	2,85	7,4	10,25	10,15	9,6	9,0	8,9	8,9	8,0	7,0	6,3	7,35	S.vergr., Ch. Sy., prim. Amenorrhoe, hGH-Stimfehl
2. Hypophysentumoren nach Operation														
13) B.H. m. 25 J Hormoninakt. Adenom	7,1	7,81 100%	9,6	13,6	14,0 179%	12,8	13,6	12,3	12,6	10,4	11,4	9,5	6,19	S.vergr., hGH Stim. fehlt

Fortsetzung TABELLE IV

14) B.H. m. 19 J Kranio- pharyngeom	0,56 100%	0,5	0,56 100%	0,48	0,55	0,55	-	-	-	-	-	-	0,0	S.vergr., Ch. Sy., Sek.Hyp. Sek.NNR-I., hGH-Stimfehl Hypogonadism.
15) G.F. w. 53 J Keilbein- osteoklastom	1,72 100%	1,4	1,85	1,79	1,95 113%	1,87	1,95	1,87	1,92	1,78	1,87	1,77	0,23	S.vergr., Sek Hyp.
16) H.H. m. 37 J Hormoninakt. Adenom	-	3,02	-	-	4,42 146%	-	-	-	-	-	-	-	1,4	S.vergr., Hy- pogonadismus
17) L.L. m. 26 J Hormoninakt. Adenom	3,13 100%	3,0	6,98	8,2	8,4 268%	7,31	6,2	6,21	4,88	4,61	5,0	4,09	5,27	S.vergr., Hy- pogonadismus
18) M.W. m. 55 J Hormoninakt. Adenom	0,72 100%	0,69	1,06	1,27 177%	1,26	1,23	1,17	1,12	1,10	0,99	1,12	1,10	0,55	S.vergr., Ch. Sy., Sek.Hyp. hGH-Sti.fehl Hypogonadism. part.Diab.ins
19) O.A. w. 36 J Horminakt.Ad.	1,6 100%	1,6	2,9	3,27	3,3 206%	3,27	2,95	2,95	2,9	3,0	3,05	2,7	1,7	S.vergr., Ch. Sy., Amenorrh
20) P.S. m. 58 J Hormoninakt. Adenom	4,19 100%	3,11	4,3	4,85	5,12 122%	5,07	5,6	4,98	4,8	4,98	4,31	3,9	0,93	S.vergr., hGH Stim.fehl Hypogonadism.

Fortsetzung TABELLE IV

21) P.D. m. 36 J Akromegalie	-	1,65 100%	-	-	3,9 236%	-	-	-	-	-	-	-	2,25	S.vergr., Sek Hyp., Sek.NNR I., Hypogonad
22) P.J. m. 54 J Horminakt.Ad.	1,77 100%	1,74	1,79	1,88	1,98	2,2 124%	1,87	1,89	1,81	1,79	1,83	2,02	0,43	S.vergr., Ch. Sy., Sek.Hyp. Hypogonadism.
23) S.F. w. 46 J Horminakt.Ad.	1,25	1,48 100%	4,35	6,6	7,4	7,41 500%	6,5	6,9	6,01	4,75	4,2	3,55	5,93	S.vergr., Sek Hyp., Amenorr
24) V.D. w. 32 J Akromeg.Rez.	1,92	2,12 100%	4,21	4,95	5,24 248%	4,77	4,8	4,4	3,88	3,9	3,28	2,9	3,12	S.vergr., Sek NNR-I., gest. hGH-Stim.
25) W.K. m. 55 J Hypophysen Ad.	5,5 100%	5,0	6,3	6,9	7,1 129%	6,5	6,9	6,3	6,6	5,6	5,7	5,7	1,6	S.vergr., Ch. Sy., Sek.Hyp. Sek.NNR-I., hGH-Stim.fehl Hypogonadism.
26) A.H. m. 65 J Horminakt.Ad.	2,7	3,0 100%	3,25	3,3	3,4	3,25	4,0 133%	3,0	3,1	3,1	1,9	3,2	1,0	S.vergr., Ch. Sy., Hypogon.
27) B.A. w. 60 J Hormoninakt. Adenom	1,85	1,9 100%	2,15	2,15	2,2	3,5 184%	2,1	2,15	2,0	2,15	2,15	2,3	1,6	S.vergr., Ch. Sy., Sek.Hyp. Sek.NNR-I., Amenorrhoe,
28) B.K. m. 57 J Hormoninakt. Idenom	0,98 100%	0,64	0,86	0,9	0,98 100%	0,85	0,94	0,91	-	0,93	0,94	0,89	0,0	S.vergr., Ch. Sy., Sek.Hyp. Sek.NNR-I., Hypogonadism.

Fortsetzung TABELLE IV

29) H.E. w. 26 J Horminakt.Ad.	5,1 100%	4,9	7,4	9,3	9,8 192%	9,6	8,8	9,2	8,5	8,0	7,4	7,3	4,7	hGH-Stimfehlt Amenorrhoe
30) M.R. w. 36 J Hormoninakt. Adenom	1,83	1,85 100%	2,0 108%	1,85	1,95	1,85	1,8	1,75	1,83	1,85	1,8	1,8	0,15	S.vergr., Ch. Sy., Sek.Hyp. Sek.NNR.-I., hGH-Sti.fehlt Amenorrhoe
31) P.J. m. 54 J Hormoninakt. Adenom	2,13	2,2 100%	2,3	2,4 109%	2,35	2,13	2,25	2,2	2,28	2,2	2,28	2,3	0,2	S.vergr., Ch. Sy., Sek.Hyp. Sek.NNR.-I., Hypogonadism. Diab.insipid.
32) R.H. m. 22 J Horminakt.Ad. Rez. nach 2. OP	2,8	3,2 100%	15,0 470%	10,0	11,25	12,5	11,5	9,6	8,4	6,9	6,7	5,5	11,8	S.vergr., Ch. Sy., Sek.Hyp. Sek.NNR.-I., Hypogonadism.
33) S.F. m. 43 J Hormoninakt. Adenom	0,77 100%	0,73	0,79	0,79	0,8	0,72	-	0,83	1,15 150%	0,7	-	-	0,38	S.vergr., Ch. Sy., Sek.Hyp. Sek.NNR.-I., Hypogonadism.
34) S.F. w. 45 J Akromegalie	2,6 100%	2,15	6,0	8,0	8,2 315%	7,4	6,8	6,3	5,7	4,95	4,2	3,85	5,6	S.vergr., hGH Stim.gesteig. Amenorrhoe, neg.Clomif.T.
35) S.G. m. 62 J Horminakt.Ad.	5,0 100%	4,8	12,5	14,25	14,75 295%	13,5	13,0	12,75	11,75	11,25	-	-	9,75	S.vergr., Ch. Sy., Sek.Hyp. Hypogonadism.

Fortsetzung TABELLE IV

36) P.F. m. 57 J Hormoninakt. Adenom	2,1 100%	2,05	2,5	2,45	2,45	2,5	2,3	2,4	2,45	2,15	2,13	3,4 162%	S.vergr., Ch. Sy., Sek.Hyp. Sek.NNR-I., hGH-Sti.fehlt Hypogonadism.
37) S.R. w. 53 J Hormoninakt. Adenom	12,15 100%	12,0	17,0	20,5	20,75	22,5 185%	19,0	19,0	26,0	18,5	16,5	10,35	S.vergr., Ch. Sy., Sek.Hyp. Sek.NNR-I., Amenorrhoe
38) V.F. m. 61 J Horminakt.Ad.	2,85 100%	2,35	3,33	3,9	4,2	4,45 156%	4,25	4,05	3,9	3,65	3,6	3,55	1,6 S.vergr., Ch. Sy., Hypogon.
39) W.P. m. 22 J Hormoninakt. Adenom	6,7 100%	6,3	8,0	10,75 160%	9,2	9,8	9,4	8,8	8,8	8,0	7,0	7,6	4,05 S.vergr., Ch. Sy., Sek.Hyp. Sek.NNR-I., hGH-Sti.fehlt Hypogonadism.
3. Hypophysäre Defekte													
40) D.A. m. 22 J Totale HVL-Insuff.	1,02 100%	0,98	1,6	2,1 195%	1,92	1,97	1,85	1,65	1,7	1,55	1,35	1,47	1,07 S.n., Sek.Hyp Sek.NNR-I., hGH-Sti.fehlt Hypogonadism.
41) G.D. m. 23 J hypogonadotro. Hypogonadism.	1,72 100%	1,48	3,3 192%	2,95	2,9	2,56	2,33	2,0	1,8	1,78	1,88	1,92	1,58 S.n., Hypogon Er.+ Prost. palp, Poll-
42) H.A. w. 40 J Sheehan-Sy.	-	3,75 100%	-	5,1	5,3 141%	5,1	-	-	-	-	-	-	1,55 S.n., Sek.Hyp Sek.NNR-I., 2 x Strumares

Fortsetzung TABELLE IV

43) Z.D. m. 31 J hypogonadotr. Hypogonadism.	1,15 100%	-	2,67 261%	3,0 261%	2,88	2,75	2,4	2,08	2,05	1,75	1,47	1,25	1,85	S.n., Hypogon Knochenalt. 17 Er+, Mast+, Prost. nicht palp. Ejak-,
44) B.F. m. 16 J hypophysärer Prozeß	1,8 100%	1,45	2,75 153%	2,75	2,5	2,6	2,0	2,2	2,4	2,0	1,9	1,7	0,95	S.n., Hypogon Er+, Prost.n. palp., Ejak-,
4. Supraselläre Prozesse														
45) M.M. w. 47 J Zentr.Diab. insipidus	2,79	1,92	4,49	6,43	6,23	6,38	5,6	4,98	4,15	3,26	3,2	3,08	3,64	S.n., Uterus- exstirp.vor8J
46) S.B. w. 62 J Suprasell.Tu. vor OP	3,15	2,95	4,8	4,5	4,85	6,2	5,7	6,2	5,35	4,85	4,8	4,9	3,05	S.n., Ch.-Sy. Amenorrhoe
47) G.E. w. 12 J Pinealom nach OP	0,52	0,49	0,52	0,55	0,51	0,55	0,52	0,56	0,60	0,50	0,54	0,57	0,08	S.n., Ch.-Sy. Sek.Hyp., Sek. NNR-I.,
48) G.J. m. 28 J ungeklärte hypoth. Erkr. vor OP	0,97	0,98	1,55	1,54	1,45	1,4	1,18	1,23	1,18	1,13	0,98	1,25	0,57	S.n., Sek.Hyp Sek.NNR-I., 1J zuvor LH- werte ob

Fortsetzung TABELLE IV

49) K.M. m. 33 J ungeklärte hypothes. Erkr. vor OP	2,38 100%	2,38	4,5	6,0	6,8 275%	5,8	5,2	4,4	4,05	4,05	5,8	3,5	4,42	S.n., zentr. Diab.insip., neg.Clomif.T.
50) M.J. w. 18 J Kranioopharyn- geom nach OP	0,47	0,54 100%	0,94	0,81	0,95 176%	0,77	0,87	0,74	0,76	0,64	0,64	0,52	0,41	S.n., Ch.-Sy. Sek.Hyp., hGH Stim.fehlt, Amenorrhoe
51) S.R. w. 32 J Spongiblast. nach OP	4,3 100%	4,2	10,5	12,0	12,5 291%	12,5	11,0	12,25	10,5	-	8,8	8,4	8,2	S.n., Ch.-Sy. Sek.Hyp., hGH Stim.fehlt Amenorrhoe
52) S.H. m. 21 J Kranioopharyn- geom nach OP	0,87 100%	0,8	1,05	1,03	0,97 124%	1,08 124%	1,05	0,98	1,0	0,92	0,91	-	0,21	S.n., Ch.-Sy. Sek.Hyp., Sek NNR-I., hGH- Stim.fehlt, Hypogonadism.
53) W.E. w. 18 J Störung der Hypoth.-Hypoph. Achse	3,71 100%	3,26	8,7	10,3 273%	9,2	8,72	8,72	7,9	5,92	4,96	3,36	5,51	6,59	S.n., Amenorr neg.Clomif.T.
54) K.N. m. 20 J	1,85 100%	1,48	6,5	8,2 444%	7,7	6,91	6,75	6,1	5,78	4,11	3,83	3,72	6,35	Er+, Ejakt., Prost und Gen verkl., neg. Clomifen Test
	1,94 100%	1,85	5,91	7,2	7,42	7,63 393%	6,4	6,6	5,92	5,5	4,4	4,1	5,69	

5. Kallman-Syndrom (LH-RH-Tests mit 25 ug und 100 ug)

Fortsetzung TABELLE IV

63) G.A. m. 25 J	13,65 100%	13,02	18,5 135%	16,09	13,82	14,8	14,8	13,5	12,85	14,8	13,82	12,39	4,85	Er+, Aspermie Prost.verkl., Hoden verkl., Geschlchr.pos
64) L.G. m. 26 J	12,2 100%	10,5	14,5	16,1 132%	14,8	14,2	12,3	13,1	13,7	12,3	12,6	12,3	3,9	Er+, Aspermie Prost.verkl., Hoden verki., Geschlchr.pos
65) L.K. m. 24 J	8,1 100%	7,82	11,3	12,2 151%	10,7	10,8	9,98	10,6	9,4	9,4	10,4	9,6	4,1	Er+, Aspermie Prost.palp., Hoden verkl., Gynakomastie,
66) S.A. m. 20 J	12,3 100%	11,7	27,5 224%	27,0	27,5	20,0	22,9	16,1	18,7	20,0	15,3	17,0	15,2	Er+, Aspermie Prost.n.palp. Hoden verkl., Geschlchr.pos Gynakomastie

8. Sonstige Störungen der Spermiogenese

67) A.S. m. 33 J Parvispermie	2,27 100%	1,8	3,65	4,45 195%	4,35	4,1	3,65	3,15	3,15	2,65	2,45	2,57	2,17	Vita sex oB.
68) F.D. m. 21 J Oligoasthenospermie Gr.IV	3,3 100%	2,6	8,2	9,7 294%	9,1	8,5	7,8	6,8	6,3	5,2	5,2	4,05	6,4	Vita sex oB.
69) H.A. m. 19 J Oligoasthenospermie Gr.III	1,27 100%	1,05	1,05	16,0 1250%	14,25	13,0	12,5	10,75	10,25	10,5	9,6	8,4	14,72	Vita sex oB.

Fortsetzung TABELLE IV

70) H.F. m. 37 J Oligoasthenospermie Gr.III	7,9 100%	7,5	11,0	11,25 143%	9,5	10,2	8,95	9,0	9,2	9,7	9,4	9,4	3,37	Vita sex: Abnahme d.Poten
71) K.A. m. 32 J Prim. Hodenschädigung	3,45	3,6 100%	7,4	9,2	9,7 270%	9,2	7,9	8,3	7,3	6,95	6,35	4,2	6,1	Aspermie, Abnahme dPotenz
72) K.G. m. 49 J Hyperzoosthenosperm.	2,9 100%	2,55	6,1	7,1	6,9	7,5 258%	6,3	6,4	4,95	5,2	5,5	4,35	4,6	Vita sex: Abnahme dPotenz
73) M.G. m. 33 J Prim.Hodenschädigung	7,52 100%	6,66	23,5	28,0 371%	22,0	20,0	17,0	19,3	17,1	14,6	12,4	11,0	20,48	Aspermie, Geschlchr. neg.
74) M.H. m. 31 J Oligospermie Grad I	1,35 100%	1,3	5,0	5,9 435%	5,5	5,35	4,8	3,95	5,5	2,95	2,95	2,12	4,55	Vita sex ob.
75) R.H.-J. m. 36 J Oligoasthenospermie Gr.III	3,86 100%	3,8	3,49	6,95	6,6	7,4 192%	6,72	5,65	6,18	5,42	5,32	4,65	3,54	Vita sex ob.
76) S.L. m. 38 J Prim. Hodenschädigung	7,5	7,8 100%	8,6	10,5 140%	8,8	8,3	8,7	8,0	7,9	7,7	7,65	8,2	2,7	Aspermie, Geschlchr. neg.

4.1.2. Hypophysentumoren nach Operation

Bei den 27 Patienten dieser Gruppe, 18 Männer, 19 - 65 Jahre, neun Frauen, 26 - 60 Jahre, wurde nach dem Ergebnis des LH-RH-Tests wieder folgende Typisierung durchgeführt:

- Typ I : Basalwerte normal, Δ LH normal; N = 10 $\hat{=}$ 37 %;
(Nr. 13,17,23,24,29,32,34,35,37,39 in Tabelle IV)
Typ II: Basalwerte normal, Δ LH erniedrigt; N = 12 $\hat{=}$ 44 %;
(Nr. 15,16,19,20,21,22,25,26,30,31,36,38 in Tab.IV)
Typ IV: Basalwerte erniedrigt, Δ LH erniedrigt; N = 5 $\hat{=}$ 16 %;
(Nr. 14,18,27,28,33 in Tabelle IV)

Die genaueren Diagnosen sowie die Beurteilung der übrigen Hypophysen-Peripherie-Achsen sind der Tabelle IV zu entnehmen.

Typ I

Bei zwei Patienten lagen die maximalen LH-Stimulationswerte noch innerhalb der Norm, so daß dieses strenge Kriterium der Normalität eines LH-RH-Tests hier nicht erfüllt war. Außerdem fallen die bei Patient Nr.13 der Tabelle IV geringfügig über der Norm erhöhten Basalspiegel auf, für die keine Erklärung gefunden werden konnte. Trotz normalem LH-RH-Test klagten acht Patienten glaubhaft einen Verlust von Libido und Potenz, bzw. gaben einen Verlust der Mensesblutungen an. Eine vergrößerte Sella fand sich in neun Fällen, ein Chiasmasyndrom in vier Fällen. Bei fünf Patienten bestand zusätzlich eine sekundäre Hypothyreose, eine sekundäre NNR-Insuffizienz bei vier Patienten. Die hGH-Stimulation im IHT war bei fünf getesteten Patienten in drei Fällen mangelhaft.

Bei drei Patienten (Nr. 13,17,24 in Tabelle IV) wurde

zusätzlich die episodische LH-Sekretion überprüft. Dabei lagen die Varianzen s^2 mit Werten zwischen 0,0786 und 0,1833 im unteren Bereich der bei gesunden Probanden gefundenen Werte und entsprachen damit den Varianzen bei Patienten vor Hypophysektomie.

Typ II

Von zwölf Patienten, die bei normalen LH-Basalspiegeln eine mangelhafte Stimulation nach LH-RH aufwiesen, fand sich in neun Fällen der maximale Stimulationswert 20 bis 40 Minuten post injectionem. Zwei Patienten hatten die LH-Gipfelwerte bereits nach 10 Minuten, einer nach 60 Minuten erreicht. Da die LH-Differenzen bei diesen Patienten zwischen 0,15 und 1,3 ng/ml lagen, also Werten im Rahmen der episodischen LH-Sekretion Hypophysektomierter, kann ein Zusammenhang mit der LH-RH-Injektion nicht bewiesen werden.

Alle zwölf Patienten gaben einen Verlust von Libido und Potenz, bzw. eine Amenorrhoe an. Bei neun Patienten fand sich zusätzlich zu der in allen Fällen vergrößerten Sella ein Chiasma-Syndrom. In sechs Fällen bestand eine sekundäre Hypothyreose, eine sekundäre NNR-Insuffizienz in fünf Fällen. Bei vier von sechs getesteten Patienten war die hGH-Stimulation im IHT ungenügend.

Vier Patienten (Nr. 19,20,22,25 in Tabelle IV), bei denen die episodische LH-Sekretion untersucht wurde, hatten bei normalen LH-Serum-Konzentrationen mit Werten von 0,0100 bis 0,1072 stark erniedrigte Varianzen. Diese Werte liegen noch unter denen von Patienten mit normalem LH-RH-Test. Es zeigt sich also eine Korrelation der Varianzen mit dem normalen, bzw. pathologischen Ergebnis der LH-RH-Tests.

Typ IV

Bei drei der fünf Patienten mit erniedrigten Basalspiegeln zeigte sich nach der Gabe von LH-RH überhaupt keine Reaktion der Hypophyse. Zwei Patienten wiesen zwar eine zeitgerechte, aber mit 0,55 bzw. 1,6 ng/ml ungenügende Stimulation der LH-Sekretion auf. Dementsprechend gaben vier Patienten einen Hypogonadismus an, eine Patientin war in der Postmenopause. Alle Patienten hatten neben der vergrößerten Sella ein Chiasma-Syndrom. Außerdem bestand in allen Fällen eine sekundäre Hypothyreose, in vier Fällen eine sekundäre NNR-Insuffizienz. Bei zwei getesteten Patienten war die hGH-Stimulation im IHT erniedrigt.

Ein Patient (Nr.18 in Tabelle IV), bei dem die episodische LH-Sekretion überprüft wurde, wies eine Varianz von 0,0064 auf - ein Wert, der noch unter dem bei Typ II dieser Gruppe gefundenen Varianzbereich liegt.

Beurteilt man die hypophysären Funktionen in Abhängigkeit vom zusätzlich bestehenden Chiasma-Syndrom, so ergibt sich:

Von zehn Patienten ohne Chiasma-Syndrom wiesen sechs einen normalen LH-RH-Test auf. In zwei Fällen bestand eine sekundäre Hypothyreose, in einem Fall eine sekundäre NNR-Insuffizienz. Die hGH-Stimulation im IHT war in drei von acht untersuchten Fällen vermindert, von den übrigen fünf Patienten hatten drei eine Akromegalie.

Von den 17 Patienten mit Chiasma-Syndrom wiesen nur vier einen normalen LH-RH-Test auf. In 13 Fällen fand sich eine sekundäre Hypothyreose, in elf Fällen eine sekundäre NNR-Insuffizienz. Die hGH-Stimulation im IHT war in sechs von sieben untersuchten Fällen mangelhaft. Diese Beurteilung der Koinzidenz von Chiasma-Syndrom und pathologischem LH-RH-Test stimmt mit den von Souvatzoglou (51)

erhobenen Befunden überein.

4.1.3. Hypophysäre Defekte

Bei einer Gruppe von fünf Patienten, vier Männern, 16 - 31 Jahre, und einer Frau, 40 Jahre, konnten isolierte, bzw. generalisierte Defekte der HVL-Funktionen nachgewiesen werden. Die genauen Diagnosen sind der Tabelle IV zu entnehmen, wobei die Genese der Erkrankung z.T. nicht geklärt werden konnte. Gemeinsam ist den Patienten eine normale Sellagröße und ein fehlendes Chiasma-Syndrom, so daß ein Tumorgeschehen bis auf Patient Nr.44 ausgeschlossen werden konnte.

Bei keinem Patienten fand sich ein normaler LH-RH-Test. Die LH-Basalspiegel lagen bei drei Patienten noch im unteren Normbereich, die maximalen Stimulationen mit Werten von $\Delta \text{LH}_{\text{max}}$ zwischen 0,95 und 1,85 ng/ml reichten aber in keinem Fall aus, um eine normale LH-Reserve der Hypophyse zu dokumentieren. Die maximalen Stimulationswerte erfolgten nur in drei Fällen zeitgerecht, bei den Patienten Nr.41 und 44 waren die Gipfelwerte nach 10 Minuten erreicht, so daß ein Zusammenhang mit der Gabe des LH-RH geleugnet werden muß.

Bei allen Patienten konnte ein Hypogonadismus festgestellt werden. Die Einschränkung der übrigen HVL-Funktionen sind der Tabelle IV zu entnehmen.

Bei der Patientin Nr.42 wurde auch die episodische LH-Sekretion über vier Stunden untersucht (siehe Tab.II, Nr.21). Wie oben schon angeführt (siehe Seite 24), wies die Patientin zwar normal hohe LH-Serum-Konzentrationen auf, die Varianz s^2 war aber stark erniedrigt. Es muß angenommen werden, daß das HVL-Restgewebe in der Lage war, normale LH-Spiegel zu produzieren, auf Stimulationsreiz aber keine weitere Sekretionssteigerung zuließ und

auch nicht zu episodischer LH-Sekretion befähigt war.

4.1.4. Supraselläre Prozesse

Die Gruppe der Patienten mit suprasellären Prozessen, drei Männer, 21 - 33 Jahre, und sechs Frauen, 12 - 62 Jahre, wurde nach dem Ergebnis des LH-RH-Tests in folgende Typen unterteilt:

Typ I : Basalwerte normal, Δ LH normal; N = 5 $\hat{=}$ 55,5 %;
(Nr. 45,46,49,51,53 in Tabelle IV)

Typ IV: Basalwerte erniedrigt, Δ LH erniedrigt; N = 4 $\hat{=}$ 44,5%;
(Nr. 47,48,50,52 in Tabelle IV)

Gemeinsam ist diesen Patienten eine normal große Sella. Die Diagnosen sind der Tabelle IV zu entnehmen. In drei Fällen konnte kein suprasellärer raumfordernder Prozeß nachgewiesen werden, die vorläufigen Diagnosen ergaben sich aus den endokrinologischen Funktionstests.

Typ I

Die bei den fünf Patienten dieser Untergruppe gefundenen LH-RH-Tests entsprachen der Norm. Allerdings wurde bei zwei Testen der obere Normbereich nicht überschritten, so daß dieses strenge Kriterium der Normalität nicht erfüllt war.

In zwei Fällen lag eine Amenorrhoe vor, die übrigen Achsen waren bis auf einen Fall von sekundärer Hypothyreose verbunden mit einer mangelhaften hGH-Stimulation im IHT normal. Ein Chiasma-Syndrom konnte in zwei Fällen festgestellt werden.

Die bei zwei Patienten (Nr.49, 53) durchgeführte LH-Stimulation mit Clomifen ergab keinen normalen LH-Anstieg.

Clomifen ist ein Präparat, das die endogene LH-RH-Sekretion zu stimulieren vermag. (Näheres in der Diskussion, Teil D). Nachdem in diesen Fällen die LH-Reserve der Hypophyse ausreichend war, konnte damit der Hypothalamus als Ort der Störung wahrscheinlich gemacht werden.

Typ IV

Von den vier Patienten dieser Untergruppe wiesen nur zwei zeitgerechte Stimulationswerte auf. Bei einem Patienten war der LH-Gipfelwert schon nach 10 Minuten, bei einem erst nach 90 Minuten erreicht, so daß ein Zusammenhang mit der LH-RH-Injektion nicht erwiesen ist. Die maximalen Stimulationswerte lagen zwischen 0,08 und 0,57 ng/ml. Dies entspricht dem Schwankungsbereich der episodischen LH-Sekretion Hypophysektomierter.

Ein Mangel an Libido und Potenz war in zwei Fällen zu erfragen, zwei Patientinnen hatten eine primäre Amenorrhoe. Eine sekundäre Hypothyreose bestand bei allen Patienten, eine sekundäre NNR-Insuffizienz in drei Fällen, ebenso ein Chiasma-Syndrom. In beiden Fällen, in denen die hGH-Stimulation im IHT untersucht wurde, war diese mangelhaft.

Es zeigt sich also beim Vergleich der beiden Typen, daß bei pathologischem Ergebnis des LH-RH-Tests die übrigen HVL-Funktionen in weit größerem Maße in Mitleidenschaft gezogen sind, als dies bei normalem LH-RH-Test der Fall ist. Dies entspricht den Befunden, die beim Vergleich von Typ I und Typ IV Hypophysektomierter erhoben wurden (siehe Seite 35 und 37).

4.1.5. Kallman-Syndrom

Bei zwei Patienten, 20 und 24 Jahre, konnte ein Kallman-

Syndrom diagnostiziert werden. Dies ist eine hypothalamische Erkrankung, die durch einen hypogonadotropen Hypogonadismus gepaart mit Anosmie charakterisiert ist.

Bei beiden Patienten wurden jeweils LH-RH-Tests mit 25 µg und 100 µg LH-RH durchgeführt. Beide Patienten wiesen LH-Basalspiegel im untersten Normbereich, bzw. knapp unterhalb der Norm auf. Nur bei Patient Nr.54 ergaben sich normale, zeitgerechte Stimulationswerte, wobei die Gabe der vierfachen Menge LH-RH keinen höheren LH-Gipfelwert ergab. Bei Patient Nr.55 konnte weder mit 25 µg noch mit 100 µg eine normale Stimulierbarkeit der Hypophyse nachgewiesen werden.

Die Lokalisation der Erkrankung im Hypothalamus konnte durch die LH-Stimulation mit Clomifen nachgewiesen werden: In beiden Fällen ergaben sich unzureichende LH-Anstiege. Allerdings hat dieser Test bei Patient Nr.55 nur eine begrenzte Aussagekraft, da die hypophysäre LH-Reserve, dokumentiert durch den pathologischen LH-RH-Test, erniedrigt war. Wahrscheinlich hat hier die mangelhafte endogene LH-RH-Stimulation zu einer Atrophie oder oder Insensibilisierung der LH-sezernierenden Zellen der Hypophyse geführt.

Der hypogonadotrope Hypogonadismus dokumentierte sich bei beiden Patienten im klinischen Bild: Das Genitale war verkleinert, die Prostata verkleinert, bzw. nicht palpabel. Erektionen wurden von beiden Patienten angegeben, Ejakulationen waren bislang nicht erfolgt.

4.1.6. Patienten vor bzw. mit Eintritt der Pubertät

Diese Gruppe von sechs Patienten, 15 - 20 Jahre, wird deshalb hier aufgeführt, weil sowohl hypothalamische wie hypophysäre Erkrankungen Ursache einer Pubertas tarda sein können. Bis auf Patient Nr.56, der auch in anderer

Beziehung aus der Gruppe heraussteht, waren sämtliche Patienten extrem übergewichtig, so daß der (viel zu häufig) gestellte Verdacht auf Morbus Fröhlich auszuschließen war. Der Fortgang der Pubertät bei den einzelnen Patienten ist aus der Tabelle zu entnehmen.

Fünf Patienten hatten LH-Basalspiegel im unteren Normbereich, Patient Nr.56 LH-Basalspiegel im oberen Normbereich. Die Stimulation erfolgte jeweils zeitgerecht, der obere Normbereich wurde aber in zwei Fällen nicht überschritten. Bei einem dieser Patienten war die maximale Stimulation mit $\Delta LH_{\max} = 2,34$ ng/ml unzureichend. Es konnte gegenüber den eugonadalen Männern eine signifikante Erniedrigung der LH-Basalwerte als auch der LH-Serumspiegel bei 180' auf dem 0,1 %-Niveau festgestellt werden. Das bedeutet, daß diese Altersgruppe noch nicht über normal hohe LH-Serum-Konzentrationen verfügt. Bei den Stimulationswerten konnte gegenüber gesunden Männern keine signifikante Erniedrigung gefunden werden. Läßt man Patient Nr.56 außer acht, so entsprechen die Befunde den LH-RH-Testen gesunder Knaben in der Pubertät.

Bei Patient Nr.56, der hochnormale LH-Basalspiegel aufwies, konnte ein Klinefelter-Syndrom nicht ausgeschlossen werden, da bei grenzwertigem Geschlechtschromatinbefund ein Kariogramm nichtdurchgeführt wurde.

4.2. Störungen der Gonadenfunktion

4.2.1. Klinefelter-Syndrom

Bei fünf Patienten, 19 - 26 Jahre, konnte ein Klinefelter-Syndrom diagnostiziert werden. Die Diagnose wurde jeweils durch das Kariogramm gesichert. Im LH-RH-Test wiesen alle Patienten erhöhte LH-Basalspiegel auf (Signifikanz auf dem 0,1 %-Niveau gegenüber eugonadalen Männern), die maximalen Stimulationswerte lagen mit

LH-RH-Test bei Patienten mit Klinefelter-Syndrom

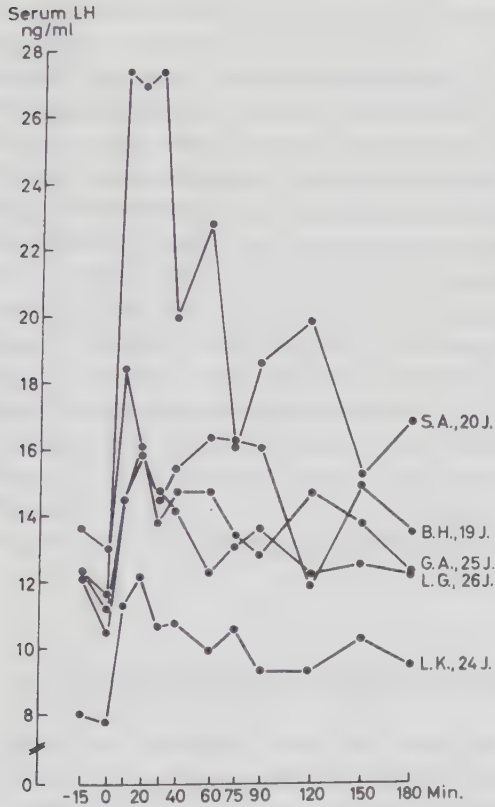


Abb.10: LH-Stimulation mit 25 μ g LH-RH

Patienten mit Klinefelter-Syndrom

$\Delta LH_{\max}$ zwischen 3,6 und 4,85 ng/ml im unteren Bereich der bei gesunden Männern gefundenen Werte. Nur Patient Nr.66 wies mit $\Delta LH_{\max}$ von 15,2 ng/ml einen aus dem Rahmen fallenden Wert auf. Eine zeitgerechte Stimulation war nur in zwei Fällen zu verzeichnen.

Das klinische Bild entsprach der Diagnose: Alle Patienten hatten stark verkleinerte, bzw. nicht palpable Testes, in drei Fällen war die Prostata nicht palpabel, bei ebensoviel Patienten war eine Gynäkomastie festzustellen. Eine fehlende Ejakulation, bzw. Aspermie wurde in allen Fällen gefunden. Ein Verlust von Libido und Potenz wurde nicht geklagt.

Die bei Patient Nr.65 durchgeführte Untersuchung der episodischen Sekretion ergab eine Varianz im unteren Bereich der bei gesunden Männern gefundenen Werte ($s^2 = 0,2120$). Dies deutet ebenso wie die eher geringfügige Stimulierbarkeit der LH-Sekretion darauf hin, daß die Hypophyse, bedingt durch die dauernde erhöhte LH-RH-Ausschüttung, auf endogenes, bzw. exogenes LH-RH geringer anspricht als bei Gesunden.

4.2.2. Sonstige Störungen der Spermiogenese

Zum Ausschluß einer zentralen Ursache von Fertilitätsstörungen wurden bei 14 Männern, 19 - 51 Jahre, LH-RH-Tests durchgeführt. Leider wurde in keinem Fall FSH bestimmt, das eine größere Aussagekraft besitzt. Der Grad der Spermiogenesestörung bei den einzelnen Patienten ist aus der Kurve zu entnehmen. Die Ätiologie konnte in keinem Fall klargestellt werden, es wurden auch keine Hodenbiopsien durchgeführt. Neun Patienten wiesen LH-Basalspiegel im Normbereich auf, zwei Patienten hatten erniedrigte, drei erhöhte Werte. Die Stimulationswerte erfolgten jeweils zeitgerecht, in einem Fall war der LH-Anstieg unzureichend. Allerdings wurde der Normal-

bereich in zwei weiteren Fällen nicht überschritten, so daß dieses strenge Kriterium der Normalität nicht erfüllt war.

Die bei zwei Patienten mit Aspermie durchgeführte Geschlechtschromatinbestimmung ergab jeweils einen negativen Befund, so daß ein Klinefelter-Syndrom mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte.

Eine zentrale Ursache der Fertilitätsstörung konnte also ausgeschlossen werden, da die "LH-Reserve" der Hypophyse bis auf einen Fall ausreichend war. Insbesondere bei den Patienten mit erniedrigten Basalspiegeln konnte eine normale Stimulierbarkeit der Hypophyse festgestellt werden.

D. DISKUSSION

1. Episodische LH-Sekretion bei Gesunden

1.1. Gesunde Männer und Frauen

Unsere Ergebnisse, die eine starke Variabilität der LH-Serum-Spiegel zeigen, weisen auf eine episodische LH-Sekretion hin und werden durch die von Nankin und Troen (33) erhobenen Befunde bestätigt. Letztere fanden bei vier gesunden Männern durch kurzfristige LH-Serum-Bestimmungen über 12 Stunden plötzliche LH-Anstiege, wobei der Quotient höchster zu niedrigster Wert zwischen 2,1 und 2,9 lag. Auch Naftolin et al. (31) erhoben entsprechende Befunde, wobei hier die Anstiege um bis zu 300 % vom niedrigsten Spiegel betrugen. Er fand diese episodischen Anstiege in 60 - 100-Minuten-Intervallen. Die von uns gefundenen Werte liegen fast ausschließlich im $\bar{x} \pm 2s$ -Bereich, in dem 95,54 % aller zu erwartenden Werte zu finden sind. Diese LH-Anstiege sind nicht mit der bekannten circadianen Rhythmik anderer HVL-Hormone vergleichbar, da sie bei den einzelnen Patienten nicht zeitlich korrelieren und nicht im gleichen Zeitabstand auftraten. Aus der großen Variabilität der Werte jedes Patienten ergibt sich die Konsequenz, daß ein einzelner basaler LH-Spiegel kaum eine Aussage über die Hypophysen-Gonaden-Achse erlaubt.

Auch bei Frauen mit normalem Zyklus wurde eine episodische LH-Sekretion nachgewiesen. Sowohl Midgley und Jaffe (29) als auch Yen et al. (56) fanden eine episodische LH-Sekretion, die sich in den verschiedenen Phasen des Zyklus unterschiedlich verhält: In der frühen follikulären Phase und der frühen lutealen Phase, sowie in der Zyklusmitte treten episodische LH-Anstiege alle 1 - 2 Stunden auf, in der mittleren und späten lutealen

Phase sind sie seltener und erscheinen nur etwa alle 4 Stunden. Demgegenüber werden in der späten follikulären Phase keine LH-Anstiege verzeichnet. Zur Beurteilung der LH-Verlaufskurven ist also das Zyklusstadium, zu dem die Untersuchung durchgeführt wird, von besonderer Bedeutung. In diesem Sinne ist auch die Verlaufskurve der Patientin Nr.13 der Tabelle I (siehe auch Seite 12), die keinen episodischen LH-Anstieg aufwies, zu werten.

1.2. Frauen in der Postmenopause

Die von uns bei Frauen in der Postmenopause gefundenen etwas geringeren Schwankungsbreiten der LH-Serumspiegel im Verlauf von 4 Stunden beruhen auf der Tatsache, daß bei der Mehrzahl dieser Probanden die LH-Serum-Konzentrationen höher liegen als bei geschlechtsfähigen Frauen. Dies bedeutet, daß auch der prozentuale LH-Anstieg geringer ist, wenn die absoluten Schwankungen nur geringfügig kleiner sind. Dementsprechend sind auch die Varianzen nur unwesentlich niedriger. Unsere Befunde werden auch von Yen et al. (56) bestätigt, der LH-Anstiege in ähnlicher Höhe bei einem Intervall von 1 - 2 Stunden angibt.

Die in der Postmenopause oft auch normalen LH-Serumkonzentrationen sind dadurch begründet, daß das Ovar seine endokrine Tätigkeit nicht abrupt und komplett einstellt und daß die Nebennierenrinde auch weiterhin eine Östrogenproduktion unterhält. Dies entspricht auch den Befunden bei ovariectomierten Frauen (37), bei denen die LH-Werte 24 bis 48 Stunden post operationem ansteigen und 20 bis 40 Tage später den postmenopausalen Spiegel erreichen.

Die bei der Patientin unter Einnahme von Antiovulantien (Nr.19, Tabelle I, siehe auch Seite 15) gefundenen sub-

normalen LH-Serum-Konzentrationen korrelieren mit den von Kohler et al. (22) erhobenen Befunden. Schally et al. (47) zeigte in vitro, daß die Kontrazeptiva nicht nur an der Hypophyse, sondern auch im Hypothalamus einwirken. Dabei wurde neben der Verringerung der episodischen LH-Sekretion - bei unserer Patientin war sie bei einer Varianz von 0,0030 nahezu vollständig supprimiert - auch der LH-Peak zur Zyklusmitte unterdrückt.

1.3. Kinder vor der Pubertät

Mehrere Untersucher wie Yen et al. (54), Burr et al. (10) und Lee et al. (25) haben die LH-Sekretion im Verlauf der Kindheit untersucht. Dabei stellten sich unterschiedliche Ergebnisse heraus. Während Burr und Lee bereits bei Knaben unter 10 Jahren fast Erwachsenen entsprechende LH-Serumspiegel fanden (Burr: $9,8 \pm 1,8$ mIU/ml; Lee: $4,8 \pm 1,1$ mIU/ml, entsprechend dem 2nd IRF-RMG-Standard), stellte Yen signifikant niedrigere Konzentrationen fest ($1,1 \pm 1$ mIU/ml). Zwischen 9 und 13 - 14 Jahren erfolgt ein regelmäßiger Anstieg der LH-Sekretion auf Werte, die bei Erwachsenen gefunden werden. Dabei konnte ein enges Verhältnis zwischen LH-Serumspiegeln und Knochenalter festgestellt werden. Diese Ergebnisse entsprechen den bei Mädchen erhobenen Befunden von Burr et al. (10), Lee et al. (25) und Yen und Vicic (55). Dabei findet sich die gleiche Diskrepanz der Befunde wie oben bei Mädchen unter 10 Jahren, während sich die LH-Spiegel im Laufe der Pubertät bei den verschiedenen Untersuchern aneinander angleichen und denen geschlechtsreifer Frauen entsprechen. Es wird aber deutlich, daß der Anstieg der LH-Sekretion bei Mädchen entsprechend dem klinischen Beginn der Pubertät ein Jahr früher auftritt und im Vergleich zu Knaben stärker ansteigt.

Eine neuere Untersuchung von Boyar et al. (6) bestätigt die von uns erhobenen Befunde, die bei Kindern vor der

Pubertät erniedrigte LH-Serum-Konzentrationen, verbunden mit gegenüber Erwachsenen signifikant erniedrigten Varianzen, zeigen. Bei der Untersuchung der LH-Sekretion fanden Boyar et al. im Beginn der Pubertät einen abrupten Wechsel: In der frühen Pubertät steigen nur während des Schlafes die LH-Spiegel an und zeigen ein typisch episodisches Verhalten. Im weiteren Verlauf der Pubertät steigen die LH-Werte auch am Tag an und entsprechen damit der episodischen LH-Sekretion bei gesunden Erwachsenen.

2. Episodische LH-Sekretion bei endokrinologischen Erkrankungen

2.1. Hypothalamisch-hypophysäre Erkrankungen

2.1.1. Pubertas praecox vera vor und nach Behandlung

Diese Störung, die häufiger bei Mädchen auftritt, wird möglicherweise durch vorzeitige Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse verursacht. Die von uns erhobenen Befunde entsprechen den von Kenny et al. (21) gefundenen LH-Werten. Wir sahen bei Patienten mit Pubertas praecox vera Erwachsenen entsprechende LH-Spiegel und Varianzen (siehe auch Seite 16). Auch Guyda et al. (17) fanden bei allen Patienten (N = 34) LH-Werte, die dem Grad der sexuellen Entwicklung entsprachen und nicht dem chronologischen Alter. Da - wie oben angeführt - die episodische LH-Sekretion erst bei fortgeschrittener Pubertät auch am Tage auftritt, zeigt die normale episodische LH-Sekretion dieser Patienten, daß sie die frühen Pubertätsstadien bereits hinter sich haben.

Zur Differentialdiagnose gegenüber androgen-, bzw. östrogenproduzierender Tumoren, die ebenfalls das klinische Bild einer Pubertas praecox bieten, unter-

suchten Kenny et al. (21) zwei Patientinnen mit ovariellen Granulosazelltumoren. Dabei fanden sich normal niedrige altersentsprechende LH-Serum-Spiegel. Dies ist auch aus dem Grund verständlich, weil der Androgen-, bzw. Östrogenexzeß über einen Feedback-Mechanismus die LH-Sekretion hemmt.

Die idiopathische Pubertas praecox kann heute mit Cyproteron-Acetat behandelt werden. Cyproteron-Acetat ist ein antiandrogener Wirkstoff mit progestagener Wirkung, der die Androgene an den Rezeptoren in den Target cells verdrängt (34, 35). Wie Franchimont (14) zeigte, führen 300 mg Cyproteron intramuskulär zu einer Hemmung der LH-Sekretion über 15 - 21 Tage. Wie unsere Befunde zeigen, ist es bei Kindern mit Pubertas praecox vera möglich, sowohl die LH-Sekretion zu senken, als auch die episodische Sekretion zu unterdrücken (s^2 vor Behandlung $0,4681 \pm 0,3435$; nach Behandlung $0,0204 \pm 0,0504$). Damit liegen nach der Behandlung Sekretionsverhältnisse wie bei gesunden Kindern vor.

2.1.2. Pubertas tarda

Bei einem Patienten mit Pubertas tarda (siehe Nr.7 in Tabelle II) fanden wir einen LH-Sekretionsverlauf, der sowohl in der Höhe der LH-Spiegel als auch der Größe der Varianz denjenigen gesunder Männer entsprach. Da bei ihm auch eine normale LH-Stimulation nach LH-RH nachzuweisen war, fällt er in die erste Gruppe der von Franchimont (15) untersuchten Pubertas-tarda-Fälle. Franchimont spricht erst dann von Pubertas tarda, wenn im Alter von 18 bis 19 Jahren die Pubertät nicht eingetreten ist. Bei seinen Patienten, die auf LH-RH und auf Clomifen (siehe unten) normal ansprachen und bei denen entweder normale oder erniedrigte LH-Serum-Spiegel vorlagen, zeigte sich im Verlauf von zwei Jahren der Beginn der Pubertät. Insofern ist auch bei unserem Patienten eine gute

Prognose zu stellen. Die zweite Pubertas-tarda-Gruppe nach Franckimont weist pathologische LH-RH-Tests und fehlende LH-Stimulation nach Clomifen auf. Bei diesen Patienten liegt möglicherweise ein isolierter LH-Mangel oder eine LH-RH-Synthesestörung im Hypothalamus vor. Sie haben einen hypogonadotropen Hypogonadismus. Ein spontaner Eintritt der Pubertät kommt bei ihnen praktisch nicht vor. Sie sind eher einer Behandlung mit exogenem LH zuzuführen, das eine Auslösung der Pubertät bewirken kann. So kann wie in unserem Fall der LH-RH-Test einen Hinweis auf die Prognose der Pubertas tarda geben.

2.1.3. Hypophysentumoren vor und nach Operation

Eine Reihe von Autoren wie Faiman (11) und Saxena (45) erhoben Befunde, die zeigten, daß bei Hypophysentumoren die LH-Sekretion sowohl normal, als auch je nach dem Grad der Schädigung erniedrigt sein kann. Von unseren drei Patienten vor Hypophysektomie und neun Patienten nach Hypophysektomie wiesen nur drei erniedrigte LH-Serum-Konzentrationen auf, die Varianzen waren aber in fast allen Fällen (bei den Hypophysektomierten gegenüber gesunden Probanden signifikant) erniedrigt. Auch wenn keine andere HVL-Funktion wie bei Patient Nr.9 der Tabelle II pathologisch eingeschränkt war, so wies doch die erniedrigte Varianz auf eine beginnende Schädigung des HVL durch ein Hypophysenadenom hin. Dies zeigt, daß die Einschränkung der Varianz ein empfindliches Kriterium der beginnenden HVL-Schädigung darstellt.

Von neun Patienten mit normalen LH-Werten klagten sieben glaubhaft einen Verlust von Libido und Potenz, bzw. gaben eine Amenorrhoe an. Damit wird klar, daß der Hypogonadismus nicht von der Höhe der Gonadotropine im Serum abhängig ist. Vielmehr korreliert der Hypogonadismus

mit der Erniedrigung der Varianz. Ausnahmen von dieser Regel waren die Patienten Nr.11 und Nr.18; letztere hatte bei einer Varianz von 0,0786 normale Mensesblutungen. Neuere Befunde von Naftolin et al. (31) unterstreichen die Bedeutung der Varianz für die Integrität der Hypophysen-Gonaden-Achse. Sie zeigten in Untersuchungen der LH-Serum-Spiegel und der Testosteron-Serum-Spiegel über 24 Stunden, daß jedem Anstieg von Testosteron von mehr als 2 ng/ml ein episodischer LH-Anstieg vorausgegangen war. Andererseits wurden nur ein Drittel der LH-Peaks von Testosteron-Anstiegen begleitet. Im Verlauf der Testosteron-Kurven waren jedoch viele kleinere Anstiege zu verzeichnen. Es könnten also zur Charakteristik des Eugonadismus wechselnd hohe Testosteron-Spiegel notwendig sein. Dieser Punkt bedarf aber noch weiterer Klärung.

Zahlreiche Veröffentlichungen weisen daraufhin, daß eine fehlende oder mangelhafte hGH-Stimulation im Insulin-Hypoglykämie-Test das erste Anzeichen einer beginnenden HVL-Insuffizienz ist (9, 24, 40). Diese Befunde können wir, bedingt durch die geringe Anzahl der Probanden, nur mit Einschränkungen bestätigen. Von neun Patienten mit normaler LH-Sekretion wiesen fünf eine mangelhafte hGH-Stimulation im IHT auf, bei vier Patienten lag eine sekundäre NNR-Insuffizienz vor, bei zwei Patienten eine sekundäre Hypothyreose. Insofern kann nur festgestellt werden, daß eine Einschränkung der hGH-Sekretion häufiger ist als eine Störung der anderen HVL-Funktionen. Bei drei Patienten mit erniedrigten LH-Serum-Konzentrationen wurde nur in einem Fall die hGH-Sekretion untersucht, die mangelhaft stimulierbar war. Eine Beurteilung ist deshalb nicht möglich.

2.1.4. Zentraler Diabetes insipidus

Bei einer Patientin mit dieser Erkrankung konnte im

LH-Sekretionsverlauf bis auf eine verringerte Varianz kein pathologischer Befund erhoben werden. Da ein normaler LH-RH-Test vorlag, muß als Ursache der verminderten Varianz eine verringerte endogene LH-RH-Ausschüttung verantwortlich gemacht werden. Da auch die übrigen hypophysären Funktionen normal waren, muß hier ein isolierter Defekt im Bereich des Hypothalamus postuliert werden, der diese Störung hervorgerufen hat. Ein Chiasma-Syndrom konnte bei der Patientin nicht festgestellt werden, so daß ein suprasellärer Tumor kaum als auslösende Ursache angeschuldigt werden kann.

2.1.5. Sheehan-Syndrom

Bei einer Patientin mit Sheehan-Syndrom fand sich bei normalen LH-Werten eine stark verminderte Varianz von 0,0384. Wir haben hier also das gleiche Phänomen, das bei Patienten mit Hypophysentumoren feststellbar war: Trotz normaler LH-Serum-Konzentrationen hat die Patientin aufgrund der stark erniedrigten Varianz eine Amenorrhoe. Dies ist wieder ein wichtiger Hinweis auf die Bedeutung der episodischen LH-Sekretion, die für die Integrität der Hypophysen-Gonaden-Achse unentbehrlich zu sein scheint. Die fehlende LH-Stimulation nach LH-RH zeigt, daß die Hypophyse bereits maximal stimuliert sezerniert, da auf exogenes LH-RH keine weitere Sekretionssteigerung mehr möglich ist. Das nach der postpartalen Hypophysennekrose bestehende Hypophysenrestgewebe ist also weder auf endogenen Sekretionsreiz (wie die erniedrigte Varianz zeigt) noch auf exogenen Stimulus hin in der Lage, adäquat zu reagieren.

2.2. Störungen der Gonadenfunktion: Klinefelter-Syndrom und sonstige Störungen der Spermiogenese

Im Gegensatz zum Klinefelter-Syndrom, bei dem sowohl die

Spermiogenese als auch der Leydig-Zell-Apparat in Mitleidenschaft gezogen sein kann, sind bei sonstigen Störungen der Spermiogenese, deren Ätiologie wie z.B. radioaktive Strahlung, Infektionen usw. nur selten zu klären ist, primär die Tubuli seminiferi und erst in zweiter Linie der Leydig-Zell-Apparat betroffen. Dementsprechend ergeben sich Unterschiede im LH-Sekretionsverlauf.

Die bei einem Patienten mit gesichertem Klinefelter-Syndrom (Nr.22, Tabelle II) gefundenen oberhalb der Norm liegenden LH-Serum-Konzentrationen korrelieren mit den von anderen Untersuchern erhobenen Befunden. Franchimont (12, 14) fand bei 21 Patienten mit Klinefelter-Syndrom in 16 Fällen deutlich erhöhte LH-Werte. Außerdem wies er ein umgekehrtes Verhältnis von LH-Serum-Konzentrationen und Testosteron-Serum-Spiegeln nach. Demgegenüber fanden Paulsen et al. (38) bei 24 von 25 Patienten erhöhte LH-Spiegel, während die Testosteronwerte bei 12 Probanden normal waren. Ein negativer Feedback von Testosteron auf die LH-Sekretion wird von vielen Untersuchern angegeben, unter anderem von Franchimont (13) und Lee et al. (26). Paulsen et al. postulieren deshalb, daß beim Klinefelter-Syndrom höhere LH-Spiegel notwendig sind, um normale Testosteron-Konzentrationen zu erzeugen, oder daß im Testosteron-LH-Feedback eine Sensitivitätsänderung vorhanden ist. Die Ergebnisse von Franchimont sprechen auf jeden Fall dafür, daß entsprechend der Schädigung des Leydig-Zell-Apparates LH-Spiegel nicht erhöht sein müssen, sondern bei geringer Schädigung durchaus normal sein können, während aufgrund der histologischen Veränderung des Hodens beim Klinefelter-Syndrom (Hyalinose der Tubuli seminiferi) der FSH-Spiegel auf jeden Fall erhöht ist.

Ein Patient mit isolierter Störung der Spermiogenese (siehe Nr.23, Tabelle II) hatte einen LH-Sekretionsverlauf, der in Höhe der LH-Werte und Größe der Varianz

völlig dem der gesunder Männer entsprach. Damit werden die Befunde von Franchimont (13) und de Kretser (23) unterstützt, die bei Einschränkung der Spermiogenese normale LH-Serum-Konzentrationen und bei höhergradiger Schädigung des Hodens (mit Beteiligung des Leydig-Zell-Apparates) erhöhte LH-Werte feststellen konnten. Eine endokrine Ursache der Potenzabnahme bei unserem Patienten konnte ausgeschlossen werden, da durch normale Höhe der LH-Sekretion und normale Varianz eine hypothalamisch-hypophysäre oder durch Testosteronmangel bedingte Störung ausfällt.

3. LH-RH-stimulierte LH-Sekretion bei Gesunden

3.1. Gesunde Männer und Frauen

Das endogene LH-RH wird im Hypothalamus gebildet. Wie Schneider und Mc Cann feststellten (49), führt die Injektion von Dopamin in den 3. Ventrikel hypophysektomierter Ratten innerhalb von zehn Minuten zu einem Anstieg des zirkulierenden LH-RH. Auch Kamberi (19) fand nach Dopamininjektion in den Ventrikel erhöhte LH-RH-Werte im Portalblut, während die Injektion des Dopamin in ein Portalgefäß einen LH-Anstieg nicht auslöste. Die LH-RH-Sekretion scheint also unter adrenerger Kontrolle zu stehen. Das anatomische Substrat scheint in den hypothalamischen Neuronen zu bestehen, die Katecholamine und speziell Dopamin in hoher Konzentration aufweisen. Diese Zellen liegen im Nucleus arcuatus und strahlen in die Eminentia medialis aus. Nach Mc Cann et al. (27) produziert der dopaminerge Regelkreis eine "tonische" Gonadotropin-Sekretion und schließt dabei einen Feedback-Mechanismus über die gonadalen Steroide ein (siehe auch Seite 61).

Die gelungene Synthese des LH-RH erlaubt die Testung der hypophysären LH-Reserve beim Menschen. Dabei wurde durch

Bestimmung von hGH, TSH und ACTH ein Einfluß von LH-RH auf diese Hormone ausgeschlossen (Besser et al. (5)).

Die von uns erhobenen Befunde stimmen mit denen anderer Untersucher überein. Franchimont benutzte bei seinen Tests die gleiche Testsubstanz und entnahm etwa zu den gleichen Zeiten Blutproben wie wir. Dabei sah er allerdings schon bei der Gabe von 25 µg LH-RH höhere Anstiege (zwischen 520 und 920 % des Basalspiegels), außerdem erreichten die Stimulationswerte ihr Maximum zwischen 10 und 30 Minuten und damit früher als bei uns. Franchimont bestimmte gleichzeitig auch FSH und konnte bei der Testdosis von 25 µg keinen Anstieg feststellen. Auch Besser et al. (5) erhoben ähnliche Befunde.

Wir können aufgrund unserer Befunde folgende Kriterien für die Normalität eines LH-RH-Tests aufstellen:

- Die maximale LH-Stimulation muß 20 bis 40 Minuten nach der LH-RH-Gabe erfolgen.
- Die beiden Basalwerte müssen im Normbereich liegen.
- Die maximale LH-Differenz muß mindestens 2,5 ng/ml betragen (entsprechend unseren Normalbereichen mit einem +2s-Bereich von 2,52 ng/ml bei gesunden Männern).
- Als strengstes Kriterium muß der +2s-Bereich überschritten werden.

Die von uns an zwei aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführten LH-RH-Tests mit 25 µg Testdosis ergaben am zweiten Tag keine höheren Stimulationswerte (siehe Seite 29). Die Halbwertszeit des synthetischen LH-RH beträgt nur wenige Minuten, so daß von dem am Vortag injiziertem LH-RH sicher keine stimulationsfähigen Konzentrationen mehr im Blut vorhanden sind. Es kann jedoch auch festgestellt werden, daß eine Erschöpfung der hypophysären LH-Reserve nicht stattfindet, da die maximalen Stimulationswerte am zweiten Tag die gleiche Höhe wie am Vortage erreichten. Das bedeutet, daß entweder wieder

genügend LH im Hypophysenvorderlappen bereitgestellt wird oder / und der HVL nach dem Alles-oder-Nichts-Prinzip die gesamte LH-Menge ausschüttet (siehe auch unten).

Bei der Injektion von 100 μg LH-RH konnten wir gegenüber der Kontrollgruppe mit 25 μg LH-RH-Testdosis keine höhere LH-Stimulation feststellen. Demgegenüber berichtet Franchimont von Versuchen mit 50 μg und 100 μg LH-RH, die jeweils proportional höhere LH-Serum-Konzentrationen zur Folge hatten. Auch Besser et al. (5), Yen et al. (56) und von Werder (53) erhoben ähnliche Befunde. Dabei entdeckten erstere ein individuell verschiedenes Ansprechen auf LH-RH, stellten aber zusätzlich klar, daß eine Abhängigkeit vom Alter oder von der Körperoberfläche nicht besteht. Auch Reber et al. (41) fanden bei Stimulationsversuchen mit synthetischem LH-RH in Testdosen von 1 μg bis 450 μg dosisabhängige LH-Stimulationswerte. Gleichzeitig bestätigte er die von Kastin et al. (20) mit gereinigtem natürlichen LH-RH erhobenen Befunde, daß die geringste zur Erzeugung einer signifikanten LH-Stimulation notwendige Dosis 10 μg LH-RH beträgt.

Alle diese Untersucher fanden bei höheren LH-RH-Dosen eine zusätzliche Stimulation von FSH. Dabei ist der Anstieg geringer als der des LH, die geringste zur Auslösung einer signifikanten Stimulation notwendige Dosis beträgt nach Kastin (20) 30 μg LH-RH. LH-RH ist also kein selektiver LH-Stimulator, die LH-Sekretion reagiert aber wesentlich empfindlicher als FSH auf die Zufuhr des Releasing-Hormons.

Entgegen unseren Befunden scheint eine Ausschüttung des gesamten LH-Pools nach Applikation von 25 μg LH-RH nicht stattzufinden, sondern es besteht über einen weiten Bereich eine Dosisabhängigkeit von LH-RH zur freigesetzten LH-Menge.

Das von uns getestete LH-RH-Depotpräparat ergab niedrigere LH-Maximalstimulationen (siehe Seite 30). Das entspricht den oben angeführten Untersuchungen über die Proportionalität von LH-RH-Dosis und dem zu erwartenden LH-Anstieg, da nur ein Teil der Testdosis von 100 µg freigesetzt wird. Gegenüber den Basalwerten waren die Stimulationswerte nur auf dem 5 %-Niveau signifikant höher, während wir bei schneller Injektion der gleichen Testdosis auf dem 0,1 %-Niveau signifikant höhere Stimulationswerte sahen. Unsere Befunde werden von Arimura et al.(2) bestätigt, die eine geringere LH-Stimulation nach langsamer Infusion von LH-RH gegenüber der schnellen Injektion der gleichen Testdosis nachwiesen.

Bei Betrachtung der LH-RH-Tests, die bei Frauen mit normalem Zyklus durchgeführt wurden, fallen unterschiedliche Stimulationsverhalten auf: Zwei Probandinnen, Nr.33 und Nr.36, erreichen von höheren Basalwerten aus höhere Stimulationswerte. Bei Nr.31, 34 und 35 hingegen sind die LH-Anstiege nach LH-RH geringer ausgeprägt. Demgegenüber weist Nr.32 von einem niedrigeren Basalwert aus einen höheren Stimulationswert aus. Yen et al.(56) untersuchten den LH-Anstieg nach Stimulation während des Zyklusverlaufes und fanden heraus, daß während der frühen und der späten follikulären Phase geringere LH-Stimulationen zu verzeichnen waren als während der lutealen Phase. Ein besonderer Wechsel im Ansprechen auf LH-RH konnte beim Übergang zur späten follikulären Phase nachgewiesen werden. Die größten LH-Anstiege ergaben sich deshalb in der praeovulatorischen Phase. Es liegt also eine sich verändernde Sensitivität des HVL auf LH-RH im Verlaufe des Zyklus vor, wobei die größte Ansprechbarkeit zur Zyklusmitte zu verzeichnen ist. Das unterschiedliche Stimulationsverhalten unserer Probandinnen kann also in diesem Sinne erklärt werden. In diesem Zusammenhang ist auch das unterschiedliche episodische LH-Sekretionsverhalten im Verlauf des Zyklus von Bedeutung (siehe Seite 46).

3.2. Frauen in der Postmenopause

Die von uns bei Frauen in der Postmenopause durchgeführten LH-RH-Tests entsprechen in ihren Ergebnissen den von Franchimont et al. erhobenen Befunden. Er fand signifikant erhöhte LH-Spiegel nach 25 μg LH-RH, die oft noch nach vier Stunden über den Basalwerten lagen. Die normale Stimulierbarkeit des HVL bei erhöhten Basalspiegeln (siehe Seite 10) zeigt, daß sich der HVL an die erhöhte LH-Sekretionsleistung adaptiert hat und durchaus zu weiterer Steigerung der LH-Ausschüttung fähig ist.

3.3. Knaben in der Pubertät

Der LH-Anstieg nach Stimulation scheint vom Grade der Pubertät abhängig zu sein. Wie Job et al.(18) bei LH-RH-Tests mit 100 μg Testdosis entdeckten, ist bereits bei Kindern jeden Alters eine normale LH-Stimulation auslösbar. Ähnliche Ergebnisse teilen Thomas et al. (52) bei Knaben vor der Pubertät mit. Nach Einsetzen der Pubertät ergaben sich höhere LH-Stimulationswerte. Demgegenüber fanden Roth et al.(42) mit LH-RH-Tests mit Dosen von 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ bis zu 100 μg , daß die LH-Stimulationen bei Kindern vor der Pubertät entscheidend größer wurden. Es kann also angenommen werden, daß die LH-Sekretion erst mit Einsetzen der Pubertät in ähnlichem Maße wie bei Erwachsenen stimulierbar ist. Dem entsprechen auch unsere Ergebnisse, die bei pubertierenden Knaben mit im unteren Normbereich liegenden Basalspiegeln normale Stimulationswerte aufwiesen.

4. LH-RH-stimulierte LH-Sekretion bei endokrinologischen Erkrankungen

4.1. Hypothalamisch-hypophysäre Erkrankungen

4.1.1. Hypophysentumoren vor und nach Operation

Wie wir bereits bei der Untersuchung der episodischen LH-Sekretion gesehen haben, führen raumfordernde Prozesse im sellären, bzw. suprasellären Bereich je nach dem Ausmaß der Hypophysenläsion zu unterschiedlicher Einschränkung der Gonadotropinausschüttung.

Vor der Hypophysektomie wiesen 66,7% der Patienten einen normalen LH-RH-Test auf und dokumentierten damit die ausreichende hypophysäre "LH-Reserve". Die Varianz der episodischen LH-Sekretion war aber bei den daraufhin untersuchten Patienten bereits erniedrigt. Siehe Seite 19! Auch klagten fünf der acht Patienten einen Verlust von Libido und Potenz, bzw. gaben eine sekundäre Amenorrhoe an. Dies zeigt, daß ein normaler LH-RH-Test über die Integrität der Hypophysen-Gonaden-Achse nur beschränkt aussagekräftig ist. Hingegen war bei den Patienten mit pathologischem LH-RH-Test (Typ II und IV, siehe Seite 33) jeweils ein Hypogonadismus eruierbar.

Wie unsere Ergebnisse zeigen, ist ein neben einer vergrößerten Sella zusätzlich vorhandenes Chiasma-Syndrom nicht unbedingt mit einer höhergradigen Schädigung der Hypophyse gleichzusetzen: Von 7 Patienten ohne Chiasma-Syndrom hatten 4 einen normalen LH-RH-Test, bei 5 Patienten mit Chiasma-Syndrom wiesen ebenfalls 4 eine normale "LH-Reserve" auf (nach Hypophysektomie fanden sich andere Ergebnisse, siehe unten). Pathologische Ausfälle der übrigen HVL-Funktionen waren bei beiden Gruppen in gleichem Maße zu verzeichnen. In den Fällen ohne Chiasma-Syndrom kann also der intraselläre Tumor die Hypophyse durchaus so geschädigt haben, daß patho-

logische LH-RH-Tests resultieren. Andererseits kann durch Entwicklung des Tumors in den suprasellären Bereich die Hypophyse soweit intakt bleiben, daß auf einen exogenen Stimulus hin eine normale LH-Ausschüttung stattfindet. Trotzdem zeigt die eingeschränkte Varianz der episodischen LH-Sekretion, daß die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse durch die Schädigung des Hypophysenstiels, bzw. durch direkte Schädigung der LH-RH-freisetzenden Zentren beeinträchtigt ist.

Nach Hypophysektomie sinkt bei unserem Patientenkollektiv der Anteil normaler LH-RH-Tests von 66,7% auf 37%. Dies zeigt die Radikalität der Operation an, bei der nicht nur Adenomgewebe, sondern auch Restgewebe des HVL entfernt wurde. Andererseits zeigt ein normaler LH-RH-Test gemeinsam mit anderen HVL-Funktionstests eine gelungene selektive Adenomentfernung an, wie sie bei Akromegalen üblich ist (Nr.24, 34 der Tabelle IV). Der HVL ist aber in der Regel nach der Operation auch bei normalen LH-RH-Tests beeinträchtigt, denn acht von zehn Patienten klagten glaubhaft einen Hypogonadismus (über die Bedeutung der Varianz bei dieser Patientengruppe siehe weiter unten).

Die von uns eingeführte Typisierung der Patienten nach dem Ergebnis des LH-RH-Tests führt zu folgenden Ergebnissen:

Typ I: LH-Basalwert normal; Δ LH größer als 2,5 ng/ml

Diese Patienten verfügen über eine genügend große LH-Reserve der Hypophyse, denn sie ist in der Lage, sowohl normale LH-Serum-Konzentrationen zu erhalten als auch auf Stimulationsreiz adäquat zu reagieren. Liegt hier trotzdem ein Hypogonadismus vor (wie in den meisten Fällen), so reicht die endogene LH-RH-Sekretion nicht aus, um eine suffiziente episodische LH-Sekretion zu erzeugen. Als Beispiel kann hier Patient Nr.17 angeführt

werden, der bei der Untersuchung der episodischen Sekretion eine Varianz von 0,1833 aufwies. Auch die Patientin Nr.34 bestätigt diesen Pathomechanismus: Die LH-Sekretion ist durch Clomifen, das die endogene LH-RH-Ausschüttung stimuliert (siehe unten), nicht zu steigern. Dementsprechend hat die Patientin eine Amenorrhoe.

Typ II: LH-Basalwerte normal; Δ LH kleiner als 2,5 ng/ml

Bei diesen Patienten ist die Hypophyse bereits bis an die Grenze ihrer Sekretionsleistung beansprucht, so daß sie bei Stimulationsreiz nicht in der Lage ist, weiteres LH freizusetzen. Da in diesen Fällen eine stark erniedrigte Varianz festgestellt werden konnte (zwischen 0,0100 und 0,1072 bei den von uns untersuchten Patienten) kann angenommen werden, daß der HVL nicht mehr adäquat auf endogene LH-RH-Sekretion reagiert. Andererseits könnte, wie bei Typ I angedeutet, die endogene LH-RH-Freisetzung nicht ausreichend sein, um eine episodische LH-Sekretion hervorzurufen. Wie Nallar und Mc Cann (32) feststellten, ist bei hypophysektomierten Ratten zwei Monate nach der Operation eine sonst fehlende LH-RH-Aktivität nachweisbar, d.h. die LH-RH-Sekretion ist erhöht, die geschädigte Hypophyse kann aber nur noch normale LH-Spiegel produzieren. Eine episodische LH-Sekretion ist nicht mehr möglich.

Typ III: LH-Basalwerte erniedrigt; Δ LH größer als 2,5 ng/ml

Bei diesen Patienten, die wir in unserem Patientengut nicht fanden, kann zwar die Hypophyse genügend LH sezernieren, ist aber durch eine fehlende, bzw. verminderte LH-RH-Aktivität nicht normal stimuliert. Auch hier wäre ein Hypogonadismus zu erwarten, da die gonadotrope Funktion des HVL eingeschränkt wäre.

Typ IV: LH-Basalwerte erniedrigt; Δ LH kleiner als 2,5 ng/ml

Bei diesen Patienten ist die LH-Sekretion stark vermindert und auch auf exogenen Reiz hin nicht mehr adäquat zu stimulieren. Das bedeutet einen völligen Ausfall der gonadotropen Funktion des HVL. Dementsprechend konnten wir bei allen Patienten einen Hypogonadismus erfragen. Die Varianz war bei der Untersuchung der episodischen Sekretion extrem erniedrigt (0,0064 bei Pat. Nr.18).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß eine normale Steuerung der gonadotropen Funktion des HVL nur bei Typ I möglich ist. Aber auch hier weist der in der Mehrzahl geklagte Hypogonadismus und die gegenüber gesunden Probanden erniedrigte Varianz auf eine Einschränkung hin. Entsprechend der verminderten gonadotropen Funktionstüchtigkeit des HVL nimmt die Varianz von Typ I bis Typ IV auf extrem erniedrigte Werte kontinuierlich ab.

Abhängig vom Typ hatten eine zunehmende Anzahl von Patienten weitere Ausfälle der hypophysären Funktionen wie mangelhafte hGH-Stimulierbarkeit im IHT, sekundäre Hypothyreose und sekundäre NNR-Insuffizienz. Auch die Anzahl der Patienten mit Chiasma-Syndrom nahm von Typ I nach Typ IV graduell zu. Die Beurteilung der hypophysären Funktionen nach dem Bestehen eines Chiasma-Syndroms zeigte, daß höhergradige Schädigungen der Hypophyse bei Patienten mit Chiasma-Syndrom nachzuweisen waren. Dieses Ergebnis bei Hypophysektomierten steht im Widerspruch zu unseren Patienten vor Operation (siehe Seite 60), ist aber wegen der größeren Zahl an untersuchten Patienten stärker zu werten.

4.1.2. Hypophysäre Defekte

Unsere Patienten mit isolierten oder generalisierten

hypophysären Defekten hatten alle pathologische LH-RH-Tests. Dabei waren in einzelnen Fällen (Nr.42, 44) noch normale LH-Basalwerte zu beobachten. Wie oben bereits diskutiert (siehe Seite 53), ist bei der Pat. Nr.42 anzunehmen, daß der HVL unter maximaler endogener LH-RH-Stimulation noch normale LH-Serum-Konzentrationen unterhalten kann, zu weiterer Sekretionssteigerung aber nicht mehr in der Lage ist. Dem entspricht auch die mit 0,0384 stark erniedrigte Varianz. Bei Patient Nr.44 zeigte eine mangelhafte hGH-Stimulation im IHT das Frühstadium eines hypophysären, noch nicht näher klassifizierbaren Prozesses an. Wegen dieses Befundes mußte die klinische Diagnose einer Pubertas tarda fallengelassen werden, es handelte sich aber auch nicht um einen isolierten Defekt des HVL im Sinne eines hypogonadotropen Hypogonadismus.

Bei den zwei Patienten mit isoliertem hypogonadotropen Hypogonadismus (Nr.41 und Nr.43) war früher eine Pubertas tarda diagnostiziert worden. Es muß jedoch aufgrund der - wenn auch bei Pat. Nr.41 grenzwertig erniedrigten - LH-Basalspiegel und der mangelhaften Stimulation nach LH-RH ein isolierter Defekt des Hypothalamus und/oder der Hypophyse angenommen werden, der entweder Synthese oder Ausschüttung des Releasing-Hormons bzw. der Gonadotropine betrifft. Leider ist in diesen Fällen kein Clomifen-Test durchgeführt worden, der die Lokalisation der Störung erlaubt hätte (siehe unten). Damit fallen diese beiden Patienten in die Gruppe II der von Franchimont (15) untersuchten Pubertas-tarda-Fälle (siehe auch Seite 50). Sie sind prognostisch ungünstig, ein Zuwarten hat wenig Sinn, eine Behandlung mit exogenem LH kann eine Auslösung der Pubertät bewirken. Es muß also zur Differentialdiagnose eines hypogonadotropen Hypogonadismus und einer Pubertas tarda der LH-RH-Test herangezogen werden, der in ersterem Falle pathologischen, in letzterem Falle normal ausfällt. Dementsprechend kann auch die Prognose beurteilt werden.

4.1.3. Supraselläre Prozesse

Bei Patienten mit suprasellären Prozessen kann festgestellt werden, daß die Schädigung der hypophysären Funktionen Folgeerscheinung der Läsionen suprasellärer Bezirke ist, da die Sella in allen Fällen normal groß war und keine Zeichen der Destruktion aufwies. Die verschiedenen Diagnosen zeigen die polyätiologische Vielfalt, die zu den gleichen hypophysären Funktionsstörungen führten.

Wie unsere Typisierung der Patienten nach dem Ergebnis des LH-RH-Tests zeigt, waren abhängig davon auch die übrigen HVL-Funktionen beeinträchtigt, so daß bei normalem LH-RH-Test keine oder nur einzelne Achsen in Mitleidenschaft gezogen wurden, bei pathologischen Tests hingegen die übrigen HVL-Funktionen auch geschädigt waren.

Es kann postuliert werden, daß der Ausfall hypothalamischer Zentren (wo endogenes LH-RH sezerniert wird) im Laufe der Zeit zu Atrophien oder zu Insensibilisierung der gonadotropen HVL-Zellen führt. Dies wird bei Pat. Nr. 48 deutlich, der ein Jahr vor dem LH-RH-Test noch normale LH-Serum-Konzentrationen aufwies, jetzt aber erniedrigte und nicht mehr stimulierbare Werte zeigte (ein Tumorstadium, das den HVL direkt in Mitleidenschaft gezogen haben könnte, wurde ausgeschlossen). Im HVL ist es aufgrund der Schädigung der LH-RH-produzierenden Zentren mit Fehlen des LH-RH-Stimulus auf die LH-Sekretion zur "Inaktivitäts-Atrophie" der gonadotropen HVL-Zellen gekommen, die auch auf exogenes LH-RH nicht mehr adäquat zu reagieren vermögen. Daraus resultiert klinisch ein Hypogonadismus.

Zur Lokalisation des pathologischen Geschehens im Hypothalamus kann die LH-Stimulation mit Clomifen getestet werden. Wie Bardin et al. (4), Anderson et al. (1) und Santen et al. (43) neben vielen anderen Untersuchern

feststellten, ist Clomifen in der Lage, in Dosen von 100 bis 200 mg pro die über fünf Tage gegeben, vom dritten Tag an die LH-Sekretion zu steigern. Dabei beobachtete Bardin zwei Tage nach Anstieg des LH ein Ansteigen der Testosteron-Spiegel und folgerte daraus, daß der Angriffspunkt des Clomifen in hypothalamischen oder hypophysären Strukturen liegen müsse, die für die Gonadotropinausschüttung verantwortlich sind. Der Wirkungsmechanismus des Clomifen ist noch nicht hinreichend erklärt, obwohl feststeht, daß es die androgen-empfindlichen Rezeptoren im Hypothalamus zu blockieren scheint und auf diese Weise dem hemmenden Effekt der Androgene auf die Hypothalamus-Hypophysen-Achse entgegenwirkt. Wie Baier und Teubert (3) in ihren Versuchen an Ratten zeigten, reagiert Clomifen direkt an den hypothalamischen Rezeptoren und hemmt dabei kompetitiv Androgene und Östrogene, je nach Geschlecht. Wie diese Untersucher berichten, kommt es durch diese Blockierung der Rezeptoren zur Ausschüttung von FSH-Releasing-Hormon und zur Abnahme dieser Substanz im Hypothalamus.

Der bei zwei Patienten mit suprasellären Prozessen bei normalem LH-RH-Test durchgeführte Clomifen-Test zeigte erwartungsgemäß keinen Anstieg der LH-Sekretion. Damit konnte in diesen Fällen der Hypothalamus als Ort des pathologischen Geschehens nachgewiesen werden. Über die Ätiologie kann mit diesem Test aber keine Aussage gemacht werden. Naturgemäß hat die Durchführung des Clomifen-Tests nur dann Sinn, wenn ein normaler LH-RH-Test vorliegt. Ist durch den LH-RH-Test bereits eine verminderte LH-Sekretion bzw. eine fehlende hypophysäre LH-Reserve nachgewiesen, so kann die LH-Sekretion auch mit Clomifen nicht gesteigert werden. Dies ist dann aber nicht als Zeichen eines hypothalamischen Schadens zu werten.

4.1.4. Kallman-Syndrom

Beim Kallman-Syndrom (olfacto-genitale Dysplasie) handelt es sich um hereditäre Erkrankung möglicherweise mit autosomaler dominanter Vererbung. Als Folge der engen anatomischen und physiologischen Verhältnisse zwischen dem Rhinencephalon und den hypothalamischen Bereichen, die die Gonadotropinsekretion beeinflussen, scheint der Hypogonadismus beim Kallman-Syndrom von einem Defekt der LH-RH-produzierenden Bereiche im Hypothalamus her zu rühren. Es könnte sich dabei um eine Unreife dieser Bereiche handeln, da die LH-Sekretionsmuster denen von Kindern vor der Pubertät entsprechen (siehe Seite 41). Aber auch eine Agenesie wäre möglich. Nach Befunden anderer Untersucher, u.a. Boyar et al. (7) und Santen (44) steht fest, daß der Hypogonadismus beim Kallman-Syndrom durch verminderte, bzw. fehlende Gonadotropin-Sekretion hervorgerufen wird, die wiederum möglicherweise durch eine erniedrigte LH-RH-Sekretion im Hypothalamus bedingt ist. Unsere zwei Patienten bestätigen diese Befunde (siehe Seite 40): Bei LH-RH-Tests mit 25 µg und 100 µg konnte in einem Fall keine, im anderen Fall eine normale, aber nicht weiter zu steigernde Stimulation erzielt werden. Die LH-Basalspiegel lagen dabei jeweils im unteren Normbereich, bzw. unterhalb der Norm. Entsprechend stellten Bricaire et al. (8) bei zwei von vier Patienten mit diesem Krankheitsbild normale LH-Serum-Konzentrationen fest. Auf Gabe von 25 µg LH-RH wies nur einer seiner Patienten einen geringfügigen Anstieg auf. Die Lokalisation der Störung im Hypothalamus erfolgte bei unseren Patienten mit Hilfe des Clomifen-Tests; dieser ergab jeweils erwartungsgemäß keinen LH-Anstieg. Dabei kann aber nur der Clomifen-Test von Patient Nr.54 verwertet werden, da nur dieser einen normalen LH-RH-Test aufwies (siehe Seite 66). Der mangelhafte LH-Anstieg auf LH-RH bei Patient Nr.55 kann durch eine relative Nichtansprechbarkeit oder durch eine Inaktivitätsatrophie der gonadotropen Zellen des HVL hervorgerufen sein, da

die Hypophyse nicht durch endogenes LH-RH zur LH-Sekretion angeregt wird. Eine längerdauernde Stimulierung mit exogenem LH-RH könnte eventuell die Sensivität der gonadotropen Zellen erhöhen.

4.1.5. Patienten vor, bzw. mit Eintritt der Pubertät

Wie oben angesprochen (siehe Seite 41), wird bei übergewichtigen Patienten immer wieder die Verdachtsdiagnose eines Morbus Fröhlich oder einer Pubertas tarda gestellt, da durch die oft enorme Leibesfülle das Genitale verkleinert erscheint und einen Hypogonadismus vortäuscht. Deshalb wird diese Patientengruppe unter "hypothalamisch-hypophysäre Erkrankungen" abgehandelt, obwohl sich bis auf eine Ausnahme kein pathologischer Befund erheben ließ.

Unsere Patienten wiesen mit Ausnahme von Pat. Nr.56 LH-Basalwerte im unteren Normbereich auf, die gegenüber gesunden Männern signifikant erniedrigt waren. Wie oben (siehe Seite 48) bereits angeführt, haben auch Yen et al. (54) entsprechende Befunde erhoben. Diese Untersucher haben aber ein Angleichen der LH-Serum-Konzentrationen an die Werte Erwachsener im Alter von 13 - 14 Jahren festgestellt. Damit sind unsere Patienten (Durchschnittsalter 15 Jahre) in der Entwicklung geringfügig retardiert. Die LH-Stimulationen waren bis auf eine Ausnahme mit grenzwertiger Stimulation ausreichend. Die klinischen Zeichen der Pubertät, die bei allen Patienten gerade begonnen hat, sind der Tabelle IV zu entnehmen. Tatsächlich trat also die Pubertät bei unseren Patienten (bis auf Pat. Nr.56) etwas verspätet, aber noch in der Norm, auf, wie auch die LH-Basalwerte zeigen. Nur bei Patient Nr.56 konnten wir eine Pubertas tarda nachweisen, obwohl ein Klinefelter-Syndrom bei grenzwertigem Geschlechtschromatinbefund nicht völlig ausgeschlossen werden konnte.

Der LH-RH-Test ist für die Prognose einer eventuellen Pubertas tarda von großer Bedeutung. Sind die Basalwerte normal oder erniedrigt und ist eine normale Stimulierbarkeit nachzuweisen, so ist nach Franchimont (15) im Verlauf von zwei Jahren mit dem Eintritt der Pubertät zu rechnen. Sind LH-RH-Test sowie Clomifen-Test pathologisch, so liegen hypothalamische und/oder hypophysäre Defekte vor, und es resultiert ein hypogonadotroper Hypogonadismus (siehe Seite 50).

4.2. Störungen der Gonadenfunktion: Klinefelter-Syndrom und andere Störungen der Spermiogenese

Die LH-RH-Tests bei fünf Patienten mit Klinefelter-Syndrom unterstreichen die Ergebnisse Franchimonts (12, 14), der in der Mehrzahl der Fälle erhöhte LH-Basalwerte fand (siehe Seite 54). Da wir bei unseren Patienten keine Serum-Testosteron-Bestimmungen durchführten, können wir die Befunde Paulsens (38) nicht bestätigen, daß beim Klinefelter-Syndrom erhöhte LH-Serum-Konzentrationen mit normalen Testosteron-Spiegeln einhergehen und deshalb bei diesem Krankheitsbild eine Sensitivitätsänderung im Testosteron - LH-RH - LH-Feesback stattfindet. Da aber verminderte Libido und Potenz von keinem unserer Patienten geklagt wurde, ist anzunehmen, daß auch hier normale Testosteronspiegel zu finden sind.

Im Vergleich zu gesunden Männern fielen die maximalen Stimulationsdifferenzen bei Patienten mit Klinefelter-Syndrom mit einer Ausnahme eher niedrig aus ($\Delta \text{LH}_{\text{max}}$ lag zwischen 3,6 und 4,85 ng/ml; bei gesunden Männern: $\Delta \text{LH}_{\text{max}} = 6,32 \pm 2,93$ ng/ml). Der LH-Anstieg nach Stimulation ist beim Klinefelter-Syndrom wesentlich flacher als bei gesunden Männern, da die Basalwerte ersterer signifikant höher sind, die Stimulationswerte sich aber nicht signifikant unterscheiden. Der HVL ist durch endogenes LH-RH hoch stimuliert, die LH-Reserve eher klein.

Die von Paulsen (38) postulierte Sensitivitätsänderung im Testosteron - LH-RH - LH-Feedback (siehe Seite 54) führt zu einer "Überschwemmung" des HVL mit endogenem LH-RH. Bedingt durch die persistierende hohe Stimulation des HVL und der damit verringerten LH-Reserve ist die Varianz bei der episodischen LH-Sekretion bei einem von uns untersuchten Patienten erniedrigt (Pat. Nr.22 in Tabelle II: $s^2 = 0,2120$).

Bei Patienten mit Störungen der Spermiogenese besteht nach Untersuchungen von Franchimont (13) und de Kretser (23) keine Korrelation zwischen Ausmaß der Störung und Höhe der LH-Serum-Konzentrationen (siehe Seite 54). Franchimont et al. (16) konnten auch bei Berücksichtigung der histologischen Ergebnisse der durchgeführten Hodenbiopsien - mit Ausnahme des Klinefelter-Syndroms - keinen Zusammenhang mit der Höhe der LH-Sekretion feststellen. Die von uns in der großen Mehrzahl gefundenen normalen LH-RH-Tests weisen auf eine ungestörte gonadotrope Funktion der Hypophyse hin. Leider wurden keine FSH-Bestimmungen durchgeführt, so daß ein isolierter FSH-Defekt mit Einfluß auf die Spermiogenese nicht völlig ausgeschlossen ist.

Das pathologische Testergebnis bei Pat. Nr.67, Tabelle IV, können wir nicht erklären, da kein Hypogonadismus geklagt wurde, so daß ein isolierter LH-Defekt unwahrscheinlich ist. Die erniedrigten Basalwerte vereint mit hoher Stimulierbarkeit bei Pat. Nr.69 deuten wir nicht als gonadotropen Defekt, da die LH-Reserve normal war. Wären die unterhalb der Norm liegenden Basalwerte durch einen Defekt der endogenen LH-RH-Sekretion bedingt, so hätte dies zur "Inaktivitätsatrophie" der gonadotropen Zellen des HVL führen müssen (siehe auch "Supraselläre Prozesse", Seite 65).

Die bei zwei Patienten mit Aspermie (Nr.73 und Nr.76) gefundenen erhöhten LH-Basalspiegel legten den Verdacht

auf ein Klinefelter-Syndrom nahe. Dies konnte durch negativen Geschlechtschromatinbefund ausgeschlossen werden. Hier ist es ebenso wie bei Patient Nr.70 mit ebenfalls erhöhten Basalspiegeln wahrscheinlich, daß nicht nur die Spermiogenese, sondern auch der Leydig-Zellapparat in Mitleidenschaft gezogen wurde. Leider konnte in keinem Fall unserer Patienten eine Ursache der Störung wahrscheinlich gemacht werden. Es ist also insgesamt festzustellen, daß die Störung der Spermiogenese in keinem Fall durch einen hypophysären LH-Defekt bedingt ist. Es ist vielmehr so, daß eine höhergradige Schädigung des Hodengewebes (mit Beteiligung des Leydig-Zellapparates) zu erhöhten LH-Basalspiegeln geführt hat.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Die Entwicklung einer LH-RIA-Methode erlaubt die direkte Messung der LH-Serum-Spiegel. Damit konnte die episodische LH-Sekretion nachgewiesen werden, die durch die Varianz s^2 , die Varianz als Quadrat der Standardabweichung (s^2 als benennungslose Größe), charakterisiert wird. Sie beträgt bei eugonadalen Männern $0,44 \pm 0,42$ und ist bei Frauen jeden Alters etwa gleich hoch. Präpubertäre Kinder haben stark erniedrigte LH-Spiegel und Varianzen, die bei Pubertas praecox vera aber Erwachsenen entsprechen und durch Cyproteron-Acetat wieder abgesenkt werden können.

Patienten mit Hypophysentumoren vor, bzw. nach Operation weisen bei noch normalen LH-Spiegeln, aber klinischen Hinweisen auf Hypogonadismus, bereits mehr oder weniger eingeschränkte Varianzen auf. So konnte die entscheidende Bedeutung der Varianz für die gonadotrope Funktion des HVL nachgewiesen werden.

Klinefelter-Syndrom und sonstige Störungen der Spermiogenese sind in der Regel nicht mit Einschränkung der Varianz verbunden.

Stimulationstests mit $25 \mu\text{g}$ LH-RH ergeben bei Gesunden einen LH-Anstieg um mindestens $2,5 \text{ ng/ml}$, der zwischen $20'$ und $40'$ p.i. erfolgt. Dabei bestehen keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen. Dagegen sind die Basalwerte von Frauen nach der Menopause erhöht, haben aber normale Sekretionsanstiege. Doppeltests an zwei aufeinanderfolgenden Tagen weisen keine Erschöpfbarkeit der Hypophyse auf, Tests mit $100 \mu\text{g}$ LH-RH ergeben keine zusätzliche LH-Sekretionssteigerung.

Bei Patienten mit Hypophysentumoren vor, bzw. nach Operation konnte eine postoperative Zunahme der pathologischen LH-RH-Tests von 33 auf 63% nachgewiesen werden. Dabei wurde mit zunehmender mangelhafter LH-Stimulier-

barkeit eine Abnahme der Varianz festgestellt. Auch bei normalem LH-RH-Test wurde in acht von zehn Fällen ein Hypogonadismus geklagt, wobei die Varianz jeweils eingeschränkt war.

Bei Patienten mit partieller oder totaler HVL-Insuffizienz konnten nur pathologische LH-RH-Tests nachgewiesen werden. Bei suprasellären Prozessen sind pathologische Tests nicht durch hypophysäre Schädigung, sondern durch Irritation der LH-RH-produzierenden Zellen, bzw. des Portalsystems bedingt. Dies kann zur Inaktivitätsatrophie der luteotropen Zellen des HVL führen.

Bei Patienten mit der Differentialdiagnose eines Morbus Fröhlich konnte durch normale Testergebnisse eine HVL-, bzw. Hypothalamusschädigung ausgeschlossen werden.

Patienten mit Klinefelter-Syndrom wiesen - im Gegensatz zu sonstigen Störungen der Spermiogenese - bei normaler Stimulierbarkeit signifikant höhere LH-Basalspiegel auf, was auf eine partielle Leydigzellschädigung hinweist.

SUMMARY

The radioimmunoassay of LH allows direct measurement of LH serum levels. With this technique a statistically significant episodic LH secretion could be demonstrated. A variance of $0,44 \pm 0,42$ was found in normal males. Episodic LH secretion in pre- and postmenopausal females was similar. Only prepubertal children had significantly lower LH-levels accompanied by a decrease in episodic LH-secretion, whereas in pubertas praecox an adult LH-secretion pattern was observed. This could be reversed by treatment with cyproterone-acetate.

Patients with pituitary tumors before and after operation had normal LH-levels. In patients with clinical signs of hypogonadism a decrease of the episodic LH-secretion was already noticed. Thus the significance of the variance of the LH-levels (episodic LH-secretion) was demonstrated for the gonadotropic function of the anterior pituitary. In patients with Klinefelter-syndrome or other disturbances of spermatogenesis a normal LH-secretion pattern was observed.

Stimulation with 25 µg LH-RH lead to an increase by at least 2,5 ng/ml in healthy adults, which was found 20 to 40 minutes after injection. No differences between males and females were observed. 33% of patients with pituitary tumors had pathological LH-responses after LH-RH administration which increased to 63% after operation. This correlated to disturbances of episodic LH-secretion. In 8 out of 10 subjects with clinical hypogonadism a pathological LH-RH-test was observed. Patients with partial or total anterior pituitary insufficiency had always abnormal LH-responses after LH-RH. In Patients with suprasellar lesions the abnormal response to exogenous LH-RH can be due to atrophy of the gonadotropic cells of the otherwise normal pituitary. Thus patients with suspected hypothalamic hypogonadism could be excluded by the LH-RH-test. Patients with Klinefelter-syndrome, in contrast to other disturbances of spermatogenesis had elevated basal LH-levels, demonstrating partial Leydig-cell-insufficiency.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Anderson, D.C., Marshall, J.C., Young, J.L.,
Fraser, T.R.:
Stimulation tests of pituitary-Leydig cell function in normal male subjects and hypogonadal man.
Clin. Endocr. 1, 127 (1972)
- 2 Arimura, A., Schally, A.V., Saito, T., Müller, E.E.,
Bowers, C.Y.:
Induction of ovulation in rats by highly purified pig LH-releasing factor (LRF).
Endocrinology 80, 515 (1967)
- 3 Baier, H., Taubert, H.D.:
Effect of clomiphene upon plasma FSH activity and hypothalamic FSH-RF content in ovariectomised estrogen-progesterone blocked rats.
Endocrinology 84, 946 (1969)
- 4 Bardin, C.W., Ross, G.T., Lipsett, M.B.:
Site of action of clomiphene citrate in men: A study of the pituitary Leydig cell axis.
J. clin. Endocr. 27, 1558 (1967)
- 5 Besser, G.M., Mc Neilly, A.S., Anderson, D.C., Marshall, J.C., Marsoulis, P., Hall, R., Ormston, B.J.,
Alexander, L., Collins, W.P.:
Hormonal responses to synthetic LH and FSH-RH in man.
Brit. med. J. 3, 267 (1972)
- 6 Boyar, R.M., Finkelstein, J., Roffwarg, H., Kapen, S.,
Weitzman, E., Hellman, L.:
Synchronisation of LH secretion with sleep during puberty.
New Engl. J. Med. 287, 582 (1972)
- 7 Boyar, R.M., Finkelstein, J., Witkin, M., Kapen, S.,
Weitzman, E., Hellman, L.:
Studies of endocrine function in isolated gonadotrophin deficiency.
J. clin. Endocr. 36, 64 (1973)

- 8 Bricaire, H., Valcke, J.C., Franchimont, P., Luton, G.:
Action du citrate de clomiphene sur les taux plasmatiques de FSH et de LH dans quatre cas d'hypogonadisme avec hyposmie ou anosmie.
Ann. Endocr. (Paris) 34, 622 (1973)

- 9 Burger, H.G., Taft, H.P., Hudson, B.:
Modern methods for the diagnosis of hypopituitarism. (Abstract).
Aust. Ann. Med. 16, 188 (1967)

- 10 Burr, I., Sizonenko, P., Kaplan, S., Grumbach, M.M.:
Hormonal changes in puberty: I. Correlation of serum LH and FSH with stages of puberty, testicular size and bone age in normal boys.
Pediat. Res. 4, 25 (1970)

- 11 Faiman, C., Ryan, R.J.:
Radioimmunoassay of FSH.
J. clin. Endocr. 27, 444 (1967)

- 12 Franchimont, P.:
Le dosage radio-immunologique des gonadotrophines.
Ann. Endocr. (Paris) 29/4, 403 (1968)

- 13 Franchimont, P.:
Application of radioimmunoassay of gonadotrophins in clinical research.
In: Reproductive Endocrinology, p. 20, (1970)
Editor: Irvine, W.J., Livingstone, E. and S., Edinburgh

- 14 Franchimont, P.:
Sécrétion Normale et Pathologique de la Somatotrophine et des Gonadotrophines Humaines.
Masson, Paris (1971)

- 15 Franchimont, P., Legros, J.J., Ernould, Ch., Deconinck, B.:
La sécrétion gonadotrope au cours de la puberté normale et retardée.
In: Problèmes Actuels d'Endocrinologie et de Nutrition, p. 129, (1972)
Editor: Klotz, H.P., Expansion Scientifique, Paris

- 16 Franchimont, P., Millet, D., Venderly, E., Letawe, J., Legros, J.J., Netter, A.:
Relationship between spermatogenesis and serum gonadotropin levels in azoospermia and oligospermia.
J. clin. Endocr. 34, 1003 (1972)

- 17 Guyda, H.L., Johanson, A.J., Migeon, C.L., Blizzard, R.M.:
Determination of serum luteinising hormone by
radioimmunoassay in disorders of adolescent sexual
development.
Pediat. Res. 3, 538 (1969)
- 18 Job, J.C., Garnier, P., Chaussain, J.L., Milhaud, G.:
Elevation of serum gonadotrophins (LH and FSH)
after releasing hormone (LH-RH) injection in normal
children and in patients with disorders of puberty.
J. clin. Endocr. 35, 473 (1972)
- 19 Kamberi, I.A., Mical, R.S., Porter, J.C.:
LH-releasing activity in hypophyseal stalk blood
and elevation by dopamine.
Science 166, 388 (1969)
- 20 Kastin, A.J., Schally, A.V., Gual, C., Midgley, A.R.,
Miller, M.C., Cabeza, A.:
Dose response relationship of LH to LH-RH in man.
J. clin. Invest. 50, 1551 (1971)
- 21 Kenny, F.M., Midgley, A.R., Jaffe, R., Garces, L.Y.,
Vazques, A., Taylor, F.H.:
Radioimmunoassayable serum LH and FSH in girls
with sexual precocity premature thelarche and
adrenarche.
J. clin. Endocr. 29, 1272 (1969)
- 22 Kohler, P.O., Ross, G.T., Odell, W.D.:
Metabolic clearance and production rates of human
luteinising hormone in pre- and postmenopausal women.
J. clin. Invest. 47, 38 (1968)
- 23 De Kretser, D.M., Burger, H.G., Fortune, D., Hudson, B.,
Long, A.R., Paulsen, C.A., Taft, H.P.:
Hormonal, histological and chromosomal studies in
adult males with testicular disorders.
J. clin. Endocr. 35, 392 (1972)
- 24 Landon, J., Greenwood, F.C., Stamp, T.C., Wynn, V.:
The plasma sugar, free fatty acid, cortisol, and
growth hormone response to insulin, and the com-
parison of this procedure with the other tests of
pituitary and adrenal function: II. In patients
with hypothalamic or pituitary dysfunction or
anorexia nervosa.
J. clin. Invest. 45, 437 (1966)

- 25 Lee, P.A., Midgley, A.R., Jaffe, R.B.:
Regulation of human gonadotropins: VI. Serum
follicle stimulating hormone determinations in
children.
J. clin. Endocr. 31, 248 (1970)
- 26 Lee, P.A., Jaffe, R.B., Midgley, A.R., Kohen, F.,
Niswender, G.D.:
Regulation of human gonadotropins: VIII. Suppression
of serum LH and FSH in adult males following
exogenous testosterone administration.
J. clin. Endocr. 35, 636 (1972)
- 27 Mc Cann, S.M., Kalra, S.P., Donoso, A.O., Bishop, W.,
Schneider, H.P., Fawcett, C.P., Krulich, L.:
The role of monoamine in the control of gonado-
trophin and prolactin secretion.
In: Gonadotropins, p. 49, (1972)
Editors: Saxena, B., Beling, C.G., Gandy, H.M.,
Wiley Interscience, New York
- 28 Mc Cullagh, E.P., Feldstein, M.A., Tweed, D.C.,
Dohn, D.F.:
A study of pituitary function after intrasellar
implantation of ⁹⁰Yttrium.
J. clin. Endocr. 25, 832 (1965)
- 29 Midgley, A.R., Jaffe, R.B.:
Regulation of human gonadotrophins: X Episodic
fluctuations of LH during the menstrual cycle.
J. clin. Endocr. 33, 962 (1971)
- 30 Molina, R.A., Greenblatt, R.B., Byrd, J.R.:
Premature menopause - a "forme fruste" of gonadal
dysgenesis?
Amer. J. Obstet. Gynec. 100, 1148 (1968)
- 31 Naftolin, F., Judd, H.L., Yen, S.S.:
Pulsatile patterns of gonadotrophins and testosterone
in man: The effects of clomiphene with and without
testosterone.
J. clin. Endocr. 36, 285 (1973)
- 32 Nallar, R., Mc Cann, S.M.:
LH-releasing activity in plasma of hypophysecto-
mized rats.
Endocrinology 76, 272 (1969)

- 33 Nankin, H.R., Troen, P.:
Repetitive luteinizing hormone elevations in serum
of normal men.
J. clin. Endocr. 33, 558 (1971)
- 34 Neumann, F., Von Berswordt-Wallrabe, R.:
Effects on the androgen antagonist cyproterone
acetate on the testicular structure spermatogenesis
and sexual glands of testosterone treated adult
hypophysectomised rats.
J. Endocr. 35, 363 (1966)
- 35 Neumann, F., Von Berswordt-Wallrabe, R., Elger, W.,
Steinbach, H., Hahn, J.D., Kramer, M.:
Aspects of androgen-dependent events as studied by
antiandrogens.
Recent Progr. Hormone Res. 26, 337 (1970)
- 36 Odell, W.D., Ross, G.T., Rayford, P.L.:
Radioimmunoassay for luteinising hormone in human
plasma of serum: Physiological studies.
J. clin. Invest. 46, 248 (1967)
- 37 Ostergard, D.R., Parlow, A.F., Townsend, D.E.:
Acute effect of castration on serum FSH and LH in
adult women.
J. clin. Endocr. 31, 43 (1970)
- 38 Paulsen, C.A., Gordon, D.L., Carpenter, R.W., Gandy,
H.M., Drucker, W.D.:
Klinefelter's syndrome and its variants: A hormonal
and chromosomal study.
Recent Progr. Hormone Res. 24, 321 (1968)
- 39 Peterson jr., N.T., Midgley, A.R., Jaffe, R.B.:
Regulation of human gonadotropins III. Luteinising
hormone and follicle stimulating hormone in sera
from adult males.
J. clin. Endocr. 28, 1473 (1968)
- 40 Rabkin, M.I., Frantz, A.G.:
Hypopituitarism. A study of growth hormone and
other endocrine functions.
Ann. intern. Med. 64, 1197 (1966)

- 41 Rebar, R., Yen, S.S., Vandenberg, G., Naftolin, F., Ehara, Y., Engblom, S., Ryan, K.J., Rivier, J., Amoss, M., Guillemin, R.:
Gonadotropin responses to synthetic LRF: Dose response relationship in man.
J. clin. Endocr. 39, 10 (1973)
- 42 Roth, J.C., Kelch, R.P., Kaplan, S.L., Grumbach, M.M.:
FSH and LH response to LH-RH in prepubertal and pubertal children, adult males and patients with hypogonadotrophic and hypergonadotropic hypogonadism.
J. clin. Endocr. 35, 926 (1972)
- 43 Santen, R.J., Leonard, J.M., Sherins, R.J., Gandy, H.M., Paulsen, C.A.:
Short and long term effects of clomiphene citrate on the pituitary-testicular axis.
J. clin. Endocr. 33, 970 (1971)
- 44 Santen, R.J., Paulsen, C.A.:
Hypogonadotrophic eunuchoidism: II. Gonadal responsiveness to exogenous gonadotropins.
J. clin. Endocr. 36, 55 (1973)
- 45 Saxena, B.B., Demura, H., Gandy, H.M., Peterson, R.E.:
Radioimmunoassay of human follicle stimulating and luteinising hormones in plasma.
J. clin. Endocr. 28, 519 (1968)
- 46 Schalch, D.S., Parlow, A.F., Boon, R.C., Reichlin, S.:
Measurement of human luteinising hormone in plasma by radioimmunoassay.
J. clin. Invest. 47, 665 (1968)
- 47 Schally, A.V., Carter, W.H., Saito, M., Arimura, A., Bowers, C.Y.:
Studies on the site of action of oral contraceptive steroids: I. Effect of antifertility steroids on plasma LH levels and on the response to luteinising hormone-releasing factor in rats.
J. clin. Endocr. 28, 1747 (1968)
- 48 Schally, A.V., Arimura, A.J., Kastin, A.J., Matsuo, H., Baba, Y., Redding, T.W., Nair, R.M., Debeljuk, L., White, W.F.:
Gonadotropin-releasing hormone: One peptide regulates secretion of luteinising and follicle stimulating hormones.
Science 173, 1036 (1971)

- 49 Schneider, H.G., Mc Cann, S.M.:
Luteinising hormone releasing factor discharged by
dopamine in rats.
J. Endocr. 46, 401 (1970)
- 50 Schwarz, K.:
Pathophysiologie und Klinik der Hypophysentumoren.
In: Oestrogene, Hypophysentumoren, p. 223 (1969)
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
- 51 Souvatzoglou, A.:
Zur klinischen Bedeutung der radioimmunologischen
LH-Bestimmung und der Stimulation der LH-Sekretion.
Habilitationsschrift (1972) München
- 52 Thomas, K., Malvaux, P., Ferin, J.:
LH and FSH releasing potency of the synthetic de-
capeptide o-Glu-His-Trp-Ser-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂
in normal prepubertal males.
J. clin. Endocr. 35, 938 (1972)
- 53 Von Werder, K.:
Wachstumshormone und Prolactinsekretion des Men-
schen.
Habilitationsschrift (1975)
Verlag Urban und Schwarzenberg, München, Berlin, Wien
- 54 Yen, S.S., Vivic, W.J., Kearchner, D.V.:
Gonadotrophin levels in puberty: I Serum luteinising
hormone.
J. clin. Endocr. 29, 382 (1969)
- 55 Yen, S.S., Vivic, W.J.:
Serum FSH levels in puberty.
Amer. J. Obstet. Gynec. 106, 134 (1970)
- 56 Yen, S.S., Rebar, R., Vandenberg, G., Naftolin, F.,
Ehara, Y., Engblom, S., Ryan, K.J., Benirschke, K.:
Synthetic luteinising hormone-releasing factor: A
potent stimulator of gonadotrophin release in man.
J. clin. Endocr. 34, 1108 (1972)

Lebenslauf

Ich wurde am 1. Oktober 1948 als Sohn des Senatsrates Theodor Kullak und seiner Ehefrau Anna-Elise, geb. Dietrich, in Berlin geboren. Im Juli 1968 absolvierte ich das Abitur am Luitpold-Gymnasium in München und begann daselbst an der Ludwig Maximilians-Universität mein Medizinstudium. Hier legte ich am 17. Dezember 1974 das Staatsexamen ab. Von Februar 1975 bis Februar 1976 war ich als Medizinalassistent an der II. Medizinischen Klinik und der Chirurgischen Klinik der Universität München tätig. Nach meiner Approbation am 24. Februar 1976 arbeitete ich zuerst als Assistenzarzt an der II. Medizinischen Universitätsklinik München und bin seit Juni 1976 an der Chiemseeklinik Prien tätig.

